

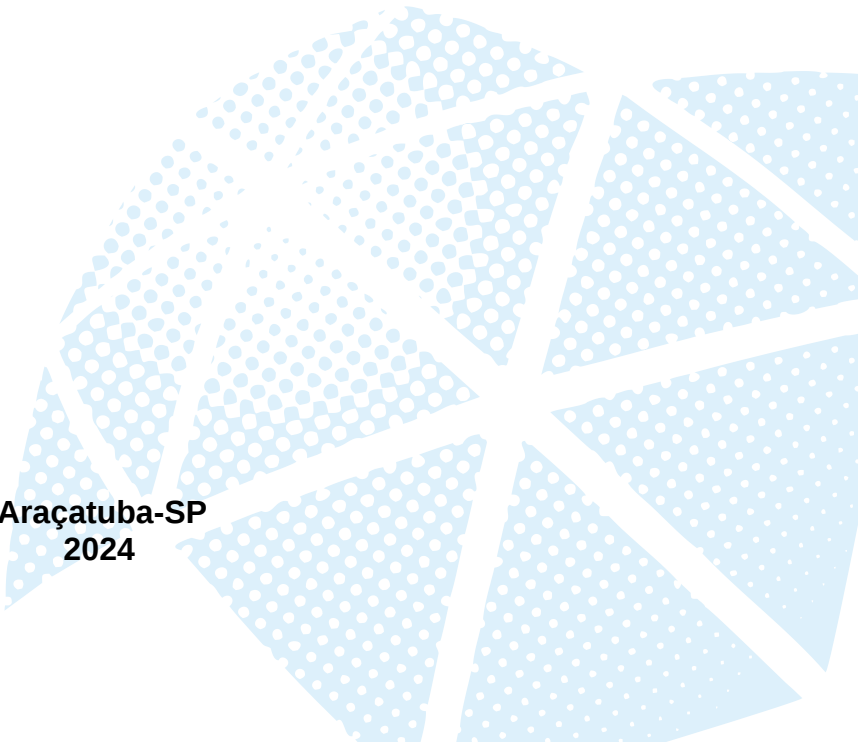


UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Araçatuba

MONIQUE GONÇALVES DA COSTA

**Influência de duas formas de aplicação da ozonioterapia
nos parâmetros clínicos e bioquímicos salivares após
exodontias de terceiros molares: estudo clínico, duplo
cego e randomizado**

**Araçatuba-SP
2024**



MONIQUE GONÇALVES DA COSTA

**Influência de duas formas de aplicação da ozonioterapia
nos parâmetros clínicos e bioquímicos salivares após
exodontias de terceiros molares: estudo clínico, duplo
cego e randomizado**

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia de Araçatuba da Universidade Estadual Paulista (Unesp), como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Odontologia (Área de concentração em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial).

Orientador: Prof. Associado Leonardo Perez Faverani

**Araçatuba-SP
2024**

Catálogo na Publicação (CIP)

Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação – FOA / UNESP

C837i Costa, Monique Gonçalves da.
Influência de duas formas de aplicação da ozonioterapia nos parâmetros clínicos e bioquímicos após exodontias de terceiros molares: estudo clínico, duplo cego e randomizado / Monique Gonçalves da Costa. – Araçatuba, 2024
72 f. : il. ; tab.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Odontologia de Araçatuba
Orientador: Prof. Leonardo Perez Faverani

1. Cirurgia bucal 2. Ozônio 3. Saliva 4. Dente serotino
I. T.

Black D7
CDD 617.6

Claudio Hideo Matsumoto CRB-8/5550

DEDICATÓRIA

Início minha dedicatória relembrando uma frase que sempre carreguei durante a minha jornada: **A gratidão é a memória do coração**, dessa forma dedico este trabalho as pessoas que mudaram a minha vida.

A **Deus**, pelo dom da vida, por ter me guiado até aqui, pela força diante das provações, por sempre proteger e me mostrar os caminhos. Obrigada Senhor por sempre realizar os sonhos mais profundos do meu coração, minhas conquistas são todas vindas de ti, Pai, que os seus planos sempre prevaleçam em minha vida.

A minha amada mãe **Madalena Gonçalves**, por ser meu alicerce nessa caminhada, por incentivar e apoiar todos os meus sonhos, por se dedicar tanto durante a vida, especialmente nos meus anos de graduação e nesses dois anos de mestrado, sem o seu apoio nada disso seria possível. Obrigada por tanto amor e oportunidades, por ser minha luz nos dias em que tudo parecia perdido e por acreditar que a educação e o conhecimento mudam a vida das pessoas, graças a senhora ela está mudando a nossa. Amo muito você.

A toda minha família, em especial aos meus tios **Marinalva e Sérgio** e meus padrinhos **Maristela e Marcelo**, que são meus pais de coração, por toda ajuda durante os momentos mais difíceis da minha jornada e por acreditarem e abraçarem meus sonhos. Aos meus amados avós **Maria, Otelino, Aurora e José** (*in memoriam*).

Dedico também aos meus **amigos** que me proporcionaram tantos momentos de felicidade. A minha irmã de coração **Marcela**, por todo companheirismo, amizade e por ter me dado o maior presente: minha afilhada **Isis**. As minhas amigas **Sara e Gabriela** pelos anos de amizade e por permanecerem ao lado nessa jornada mesmo a 500 km de distância. Aos amigos que conquistei durante a trajetória em especial **ao Jesse e Martina**, obrigada por tornarem meu caminho nesses dois anos mais feliz e menos solitário, sorte a minha poder ter grandes amigos como vocês. As minhas queridas amigas que trouxe da graduação para a vida: **Marcella, Karen, Beatriz e Juliana**.

Aos **amigos (graduandos e pós-graduandos) do Faverani's Team**, pela parceria e dedicação com os trabalhos do grupo, em especial ao **Matheus Morcela, Gustavo Nilo, Fábio Tavares e Juliana Mazzini** por além da amizade, serem meus braços direitos, vocês foram fundamentais para o desenvolvimento desse trabalho, obrigada pela dedicação. Aos colegas de pós-graduação **Eduardo Dallazen e Mateus Pavelski** por serem tão solícitos e por toda ajuda durante o desenvolvimento das cirurgias do experimento.

AGRADECIMENTOS

À **Faculdade de Odontologia de Araçatuba - UNESP**, na pessoa do Diretor da Faculdade de Odontologia de Araçatuba Prof. Tit. Alberto Carlos Botazzo Delbem e do Vice-diretor Prof. Tit. Luciano Tavares Angelo Cintra pela oportunidade da realização do curso de mestrado. Devo tudo o que conquistei, principalmente, a esta Universidade que me proporcionou os melhores ensinamentos, professores e estrutura que poderia ter.

Ao **Programa de Pós-Graduação em Odontologia**, da Faculdade de Odontologia de Araçatuba, da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, com o atual Coordenador **Prof. Wirley Gonçalves Assunção**.

Ao **Prof. Assoc. Leonardo Perez Faverani** pela atenção e apoio durante a orientação de iniciação científica e mestrado contribuindo para meu crescimento intelectual e pessoal. Professor, sou extremamente grata pelas oportunidades que o senhor me dá diariamente no grupo de pesquisa, por todo conhecimento que transmite e por ser sempre tão solícito e atencioso com as minhas demandas desde o início da nossa parceria em 2019. Obrigada por aflorar ainda mais em meu coração o amor pela carreira acadêmica e pela Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial. O senhor é uma inspiração profissional e pessoal para mim, tenho muito orgulho em dizer que sou sua orientada.

Ao **Prof. Ass. Dr. Antonio Hernandes Chaves Neto**, que, nos anos de convivência, muito me ensinou, contribuindo para meu crescimento científico e pessoal. Professor, muito obrigada por toda paciência e dedicação durante o período que estive sob sua orientação na graduação, devo todas as

conquistas que alcancei na minha jornada aos seus ensinamentos. Seu incentivo foi a sementinha inicial para despertar meu amor pela carreira acadêmica, espero que um dia possa despertar em meus alunos a admiração que o senhor despertou em mim.

À **Prof. Dra. Rafaela Scariot** pelo aceite do convite em compor a banca examinadora deste momento tão especial, é uma honra ter sua contribuição para este trabalho e para minha formação. Tenho grande admiração pela sua trajetória na CTBMF. A senhora é uma grande inspiração para mim.

Aos professores da Faculdade de Odontologia de Araçatuba por todos os ensinamentos durante minha jornada da graduação e mestrado, em especial a **Prof. Ana Paula Farnezi Bassi**, pela qual tenho imensa gratidão pelos ensinamentos e que é uma grande inspiração como mulher e cirurgiã.

À **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES)**, pela concessão da bolsa de Mestrado durante todo o curso. Minha gratidão pelo apoio financeiro, permitindo que fosse possível a realização do Mestrado.

Aos **pacientes voluntários**, pela confiança depositada a nós durante o desenvolvimento do presente trabalho, deixo minha imensa gratidão a vocês.

Aos **alunos de graduação**, pela oportunidade de poder contribuir na formação de cada um, seja com orientação nas clínicas ou em apresentações de trabalho, pela oportunidade de ter contato com a docência durante as orientações.

Aos alunos do Laboratório de Bioquímica da Saliva (**LaBiqS**) pela colaboração nas análises bioquímicas durante o desenvolvimento do presente trabalho, em especial a **Larissa** e **Renan** pelo suporte, atenção e cuidado.

Aos **funcionários da Biblioteca (em especial a Ana e Claudio)** e aos **funcionários da Sessão de Pós-graduação** da Faculdade de Odontologia de Araçatuba- UNESP pela prontidão, disponibilidade e carinho nos atendimentos das demandas durante a pós-graduação.

Aos **docentes, discentes da graduação e pós-graduação** e aos colaboradores de Diagnóstico e Cirurgia e do Departamento de Ciências Básicas pelo suporte, para que a realização do presente trabalho fosse possível. Em especial aos funcionários **Renato Gomes, Marco Aurélio de Oliveira Ianner** e **Paulo Roberto Gratão** por todo suporte e por sempre serem solícitos com minhas demandas.

*“Para tudo há um tempo, para cada coisa há um propósito debaixo
dos céus (...).”*

Eclesiastes 3:1

COSTA, M. G. Influência de duas formas de aplicação da ozonioterapia nos parâmetros clínicos e bioquímicos salivares após exodontias de terceiros molares: estudo clínico, duplo cego e randomizado. 2024. 72 f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2024.

RESUMO

Alguns métodos não medicamentosos têm sido utilizados de forma coadjuvante na tentativa de minimizar a lesão tecidual após a extração de terceiros molares, incluindo a ozonioterapia, contudo não há um consenso sobre o protocolo mais eficiente. O objetivo do presente trabalho foi comparar dois protocolos de administração da ozonioterapia com relação aos parâmetros clínicos (edema, abertura bucal máxima e dor) e bioquímicos salivares: proteína total (PT), fosfatase alcalina total (FAL), fosfatase ácida total (FAT), aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), proteína carbonilada (PC), dano oxidativo aos lipídeos (TBARS), capacidade antioxidante total (CAT) e ácido úrico (AU). Para isso, 35 voluntários foram randomizados em três grupos: OZO-GÁS (administração de 0,1 ml de gás ozonizado via subperiosteal); OZO-ÓLEO (administração de 600 mEq de óleo ozonizado via tópica) e PLACEBO (sem administração de qualquer terapia), administrados no pós-operatório (PO) imediato e aos 2 dias. As extrações dos terceiros molares foram realizadas por um único cirurgião. Para os parâmetros clínicos, a Escala Visual Analógica (EVA) e o Número de Resgate Analgésico (NAR) foram avaliados após 24 horas (H), 48H e 7 dias de PO; edema e abertura bucal máxima durante o pré e PO de 2 e 7 dias. Nos mesmos períodos, amostras de saliva total não-estimuladas foram coletadas pelo método de expectoração para as análises bioquímicas por métodos espectrofotométricos. Os dados quantitativos foram submetidos aos testes estatísticos, considerando $p < 0,05$. A avaliação dos parâmetros clínicos evidenciou que o grupo OZO-ÓLEO apresentou resultados mais efetivos na modulação da sintomatologia álgica PO em comparação a PLACEBO ($P < 0,05$; Teste Holm-Sidak) corroborando com a avaliação bioquímica salivar na qual OZO-ÓLEO apresentou melhores resultados para a modulação de mediadores do estresse oxidativo (em comparação aos demais grupos ($P < 0,05$; Teste Holm-Sidak). Conclui-

se que o óleo ozonizado pode ser administrado como terapia adjuvante no controle da sintomatologia pós-operatória da exodontia de terceiros molares.

Palavras-chave: Cirurgia Bucal. Ozônio. Saliva. Dente Serotino.

COSTA, M.G. Influence of two forms of ozone therapy application on clinical and biochemical salivary parameters after third molar extractions: clinical, double-blind, randomized study. 2024. 72 f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2024.

ABSTRACT

Some non-drug methods have been used as an adjunct in an attempt to minimize tissue damage after the extraction of third molars, including ozone therapy, however there is no consensus on the most efficient protocol. The objective of the present work was to compare two ozone therapy administration protocols in relation to clinical parameters (edema, maximum mouth opening and pain) and salivary biochemical parameters: total protein (TP), total alkaline phosphatase (FAL), total acid phosphatase (FAT), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), protein carbonyl (PC), oxidative damage to lipids (TBARS), total antioxidant capacity (CAT) and uric acid (AU). For this, 35 volunteers were randomized into three groups: OZO-GÁS (administration of 0.1 ml of ozonized gas subperiosteally); OZO-ÓLEO (administration of 600 mEq of ozonized oil topically) and PLACEBO (without administration of any therapy), administered in the immediate postoperative period (PO) and at 2 days. Third molar extractions were performed by a single surgeon. For clinical parameters, the Visual Analogue Scale (VAS) and Analgesic Rescue Number (NAR) were evaluated after 24 hours (H), 48H and 7 days PO; edema and maximum mouth opening during the pre and PO of 2 and 7 days. In the same periods, unstimulated total saliva samples were collected by the expectoration method for biochemical analyzes using spectrophotometric methods. Quantitative data were subjected to statistical tests, considering $p < 0.05$. The evaluation of clinical parameters showed that the OZO-ÓLEO group presented more effective results in modulating PO pain symptoms compared to PLACEBO ($P < 0.05$; Holm-Sidak Test), corroborating with the save biochemical evaluation in which OZO-ÓLEO presented better results for the modulation of oxidative stress mediators (compared to the other groups ($P < 0.05$; Holm-Sidak test). It is concluded that ozonized oil can be administered as an adjuvant therapy in controlling postoperative symptoms of third molar extraction

Keywords: Surgery Oral. Ozone. Saliva. Molar Third.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma do desenho experimental do estudo	25
Figura 2 - Imagens representativas do protocolo cirúrgico. (A) Antissepsia extrabucal com clorexidina a 0,5%. (B) Anestesia local. (C) Incisão mucoperiosteal. (D) Descolamento do retalho mucoperiosteal. (E) Osteotomia, odontosseção e luxação com extrator reto. (F) Cuidados pós-exodônticos com o alvéolo	27
Figura 3 - Representação das terapias avaliadas no presente estudo. (A) Equipamento gerador de ozônio utilizado nas aplicações do grupo OZO-GÁS. (B) Óleo ozonizado utilizado nas aplicações do grupo OZO-ÓLEO	29
Figura 4 - Imagem representativa da ficha para a obtenção dos dados de parâmetros clínicos: dor, edema, abertura bucal máxima e NAR	30
Figura 5 - Separação do sobrenadante em alíquotas com auxílio de pipeta	31
Figura 6 - Plaqueamento das amostras para análises bioquímicas salivares. (A) PC (B) PT	33
Figura 7 - Gráfico representativo da mensuração do parâmetro clínico dor através da escala EVA. Os dados foram expressos como média e erro padrão da média. Os grupos demonstrados são PLACEBO, OZO-ÓLEO E OZO-GÁS nos períodos pré e PO (*) representa a diferença estatística na comparação grupos x tempo, enquanto (#) indica diferença entre grupos dentro do mesmo período experimental	35
Figura 8 - Gráfico representativo do NAR. Os dados foram expressos como média e erro padrão da média. Os grupos demonstrados são PLACEBO, OZO-ÓLEO E OZO-GÁS nos períodos (A) PO imediato e (B) 7º dia PO (#) indica diferença entre grupos dentro do mesmo período experimental	36
Figura 9 - Gráfico representativo da mensuração do edema. Os dados foram expressos como média e erro padrão da média. Os grupos demonstrados são PLACEBO, OZO-ÓLEO E OZO-GÁS nos períodos pré e PO (*) representa a diferença estatística na comparação grupos x tempo, enquanto (#) indica diferença entre grupos dentro do mesmo período experimental	37
Figura 10 - Gráfico representativo da mensuração de abertura bucal máxima. Os dados foram expressos como média e erro padrão da média. Os grupos demonstrados são PLACEBO, OZO-ÓLEO E OZO-GÁS nos períodos pré e PO (*) representa a diferença estatística na comparação grupos x tempo	38

- Figura 11 - Concentração de proteína total. Os dados foram expressos como média e erro padrão da média. Os grupos demonstrados são PLACEBO, OZO-ÓLEO E OZO-GÁS nos períodos pré e PO 39
- Figura 12 - Atividade da FAT. Os grupos demonstrados são PLACEBO, OZO-ÓLEO E OZO-GÁS nos períodos pré e PO (*) representa a diferença estatística na comparação grupos x tempo, enquanto (#) indica diferença entre grupos dentro do mesmo período experimental 40
- Figura 13 - Atividade da FAL. Os grupos demonstrados são PLACEBO, OZO-ÓLEO E OZO-GÁS nos períodos pré e PO (*) representa a diferença estatística na comparação grupos x tempo, enquanto (#) indica diferença entre grupos dentro do mesmo período experimental 42
- Figura 14 - Atividade da AST. Os grupos demonstrados são PLACEBO, OZO-ÓLEO E OZO-GÁS nos períodos pré e PO (*) representa a diferença estatística na comparação grupos x tempo, enquanto (#) indica diferença entre grupos dentro do mesmo período experimental 43
- Figura 15 - Atividade da ALT. Os grupos demonstrados são PLACEBO, OZO-ÓLEO E OZO-GÁS nos períodos pré e PO (*) representa a diferença estatística na comparação grupos x tempo, enquanto (#) indica diferença entre grupos dentro do mesmo período experimental 44
- Figura 16 – Concentração de PC. Os grupos demonstrados são PLACEBO, OZO-ÓLEO E OZO-GÁS nos períodos pré e PO (#) indica diferença entre grupos dentro do mesmo período experimental 46
- Figura 17 – Concentração de TBARS. Os grupos demonstrados são PLACEBO, OZO-ÓLEO E OZO-GÁS nos períodos pré e PO (*) representa a diferença estatística na comparação grupos x tempo, enquanto (#) indica diferença entre grupos dentro do mesmo período experimental. (#) indica diferença entre grupos dentro do mesmo período experimental 47
- Figura 18 – CAT. Os grupos demonstrados são PLACEBO, OZO-ÓLEO E OZO-GÁS nos períodos pré PO (*) representa a diferença estatística na comparação grupos x tempo 48
- Figura 19 – Concentração de AU. Os grupos demonstrados são PLACEBO, OZO-ÓLEO E OZO-GÁS nos períodos pré e PO (*) representa a diferença estatística na comparação grupos x tempo, enquanto (#) indica diferença entre grupos dentro do mesmo período experimental 49

LISTA DE SIGLAS

AINES	Anti-inflamatórios não esteroides
ALT	Alanina aminotransferase
ANOVA	Análise de variância
AST	Aspartato aminotransferase
ATM	Articulação temporomandibular
AU	Ácido úrico
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CAT	Capacidade antioxidante total
CFM	Conselho Federal de Medicina
cm	Centímetros
CNS	Conselho Nacional de Saúde
EVA	Escala analógica visual
ERRO	Espécies reativas de oxigênio
FA	Fosfatase ácida total
FAL	Fosfatase alcalina total
FRAP	Poder antioxidante de redução férrica
G	Grama
H	Hora
L	Litro
LaBiqs	Laboratório de bioquímica da saliva
m	Metros
mEq	Miliequivalente
mg	Miligramas
min	Minutos
mL	Mililitro
mm	Milímetros
NaCl	Cloreto de sódio
NAR	Número de resgate analgésico
nm	Nanômetros
Nº	Número
O ₃	Ozônio

°C	Graus celsius
PC	Proteína carbonilada
pH	Potencial hidrogeniônico
PO	Pós-operatório
PT	Proteína total
ReBEC	Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos
rpm	Rotações por minuto
TBARS	Dano oxidativo aos lipídeos
U	Unidade de atividade enzimática
UNESP	Universidade Estadual Paulista
V.O.	Via oral

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
2 PROPOSIÇÃO	22
3 MATERIAIS E MÉTODOS	23
3.1 Delineamento da Pesquisa	23
3.2 Seleção da Amostra	23
3.3 Critérios de Inclusão E Exclusão	23
3.4 Grupos Teste	24
3.4.1 Randomização dos Grupos e Cegamento	25
3.5 Procedimento Cirúrgico	25
3.6 Cuidados Pós-Operatórios	27
3.7 Ozonioterapia	28
3.8 Parâmetros Clínicos Pós-Operatórios	29
3.9 Coleta e Processamento da Saliva	30
3.10 Análises Bioquímicas da Saliva	31
3.10.1 Determinação da Concentração da PT	31
3.10.2 Determinação da Atividade das Fosfatases (FAT e FAL)	31
3.10.3 Determinação da Atividade de AST e ALT	32
3.10.4 Determinação do dano oxidativo plasmático	32
3.10.5 Determinação da defesa antioxidante não enzimática	33
3.11 Análise Estatística	33
4 RESULTADOS	34
4.1 Parâmetros Clínicos e Avaliações Pós-Cirúrgicas	34
4.2 Parâmetros Bioquímicos	38
4.2.1 Efeitos da ozonioterapia na concentração de PT salivar após exodontia	38
4.2.2 Efeitos da ozonioterapia nas atividades das fosfatases salivares após exodontia	39
4.2.3 Efeito da ozonioterapia nas atividades das transaminases salivares após exodontia	42
4.2.4 Efeitos da ozonioterapia nos marcadores de dano oxidativo salivares após exodontia	45
4.2.5 Efeitos da ozonioterapia na defesa antioxidante não-enzimática salivar após exodontia	47
5 DISCUSSÃO	49
6 CONCLUSÃO	56
REFERÊNCIAS	57
ANEXOS	66

1 INTRODUÇÃO

A remoção cirúrgica de terceiros molares impactados é um dos procedimentos mais realizados por cirurgiões bucomaxilofaciais na prática clínica. As indicações para esta cirurgia incluem cárie extensa, pericoronarite, presença de lesões císticas associadas e problemas periodontais [1-3]. O ato cirúrgico envolve trauma nos tecidos moles e ósseos e pode resultar em dor considerável, edema e trismo no pós-operatório [4,5].

Essas sequelas podem causar grande angústia e comprometer a qualidade de vida do paciente por um curto período de tempo [6-8]. A literatura tem evidenciado que o impacto da cirurgia de terceiros molares na qualidade de vida demonstrou-se ser três vezes maior em pacientes que apresentaram sintomatologia dolorosa, edema e trismo, isoladamente ou em combinação, em comparação com aqueles que foram assintomáticos no período pós-operatório [3,9]. Tal evidência enfatiza a necessidade do desenvolvimento de novos estudos sobre protocolos que auxiliem no controle da dor, edema e trismo em pacientes submetidos à cirurgia de terceiros molares [10,11].

A prescrição de corticosteroides locais ou sistêmicos e anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) é frequentemente recomendada [12,13]. Entretanto, a maioria deles pode manifestar efeitos colaterais como tendência a sangramento sistêmico, além de irritação do trato gastrointestinal e reações alérgicas [9]. Esse fato justifica os esforços para encontrar um novo método de controle da sintomatologia pós-operatória que não induza efeitos colaterais. Alguns métodos não medicamentosos têm sido utilizados de forma coadjuvante na tentativa de minimizar a lesão tecidual após a extração de terceiros molares, incluindo a crioterapia, aplicação de laser de baixa potência e ozonioterapia [9,10,14].

Na Odontologia, a ozonioterapia, a cada dia mais vem ganhando espaço como terapia adjuvante na prática odontológica cotidiana. O ozônio (O_3) é um composto altamente reativo constituído por três átomos de oxigênio que atua como oxidante [15,16]. Está presente no nível do solo como um poluente do ar e da poluição urbana, bem como na estratosfera como uma camada protetora dos raios ultravioleta, apresentando papel importante na continuação do equilíbrio biológico da terra [15,17].

Esse composto foi identificado pela primeira vez em 1839 por Christian Friedrich e desde então tem sido experimentado em vários aspectos da Medicina e da

Odontologia a mais de 100 anos. Em 1856 foi utilizado pela primeira vez para a desinfecção de salas cirúrgicas, e em 1870 para a purificação do sangue. Na década de 1930, Edward Fisch utilizou a ozonioterapia para desinfetar e curar feridas provenientes de cirurgias dentárias com grande sucesso [15,18,19].

No que diz respeito às suas ações biológicas, o O_3 apresenta efeito antimicrobiano, imunoestimulante, anti-hipóxico e biossintético. O efeito antimicrobiano é resultado de sua ação seletiva nas células microbianas, danificando sua membrana citoplasmática devido à ozonólise de ligações duplas e induzida por modificação do conteúdo intracelular por causa de efeitos oxidantes. [20] O efeito anti-hipóxico é dado pela melhora no transporte de oxigênio no sangue, que resulta em alteração do metabolismo e melhora do metabolismo de tecidos inflamados, aumentando sua oxigenação e reduzindo processos inflamatórios totais [20]. A ação imunoestimulante é dada pela influência no sistema imunológico celular e humoral. Em baixas concentrações, o O_3 estimula a proliferação de células imunocompetentes e a síntese de imunoglobulinas, ele também ativa a função de macrófagos, aumenta a sensibilidade dos microrganismos a fagocitose e causa a síntese de substâncias biologicamente ativas como interleucinas, leucotrienos e prostaglandinas, que são benéficas na redução da inflamação e cicatrização de feridas. Em altas concentrações, esse composto causa efeito imunodepressivo [20].

Por fim, o efeito biossintético é dado pela ativação de mecanismos que promovem síntese proteica aumenta quantidade de ribossomos e mitocôndrias nas células. Essas mudanças em o nível celular explica a elevação da atividade funcional e potencial de regeneração de tecidos e órgãos [20]. Nesse contexto, estudos demonstraram que ozonioterapia tem sido utilizada como tratamento adjuvante em feridas na pele, especialmente em pacientes diabéticos, uma vez que possui capacidade de promover inflamação no corpo [21,22]. Isso produz respostas inflamatórias, secreção de imunomoduladores e resolução da condição por redução no dano oxidativo (o O_3 induz alta expressão de citocinas e interferons importantes para a cicatrização de feridas). Portanto, o O_3 é usado como agente terapêutico clínico para muitas doenças agudas ou crônicas, doenças inflamatórias, queimaduras, úlceras diabéticas. Apesar de seus benefícios, poucos estudos têm focado na compreensão de seu mecanismo de ação [19,21,22].

A administração da terapia é variável com base nos objetivos do tratamento e no local da terapia [26]. O O₃ pode ser administrado por vários meios, como: gás, água e óleo [15,19,23]. A utilização intravenosa não é recomendada por apresentar grandes riscos de desenvolvimento de embolia aérea, quando sua utilização se faz necessária elabora-se uma solução salina com O₂-O₃ dissolvido para evitar intercorrência. Na forma gasosa, ele é gerado por máquinas através de um sistema aberto ou um sistema de sucção selado, como existem efeitos adversos associados ao mecanismo aberto, opta-se pela utilização do sistema de sucção selado. Nessa forma ele é administrado via insuflação, podendo ser retal (via comum de administração) ou em cavidade nasal, tubária, oral, vaginal, vesical, pleural e peritoneal [15,23]. A água ozonizada é usada como enxaguatório bucal ou como solução para ingestão oral com a finalidade antibacteriana, antiviral e antifúngica para vários distúrbios, como a halitose ou doença gengival. Além disso ela é altamente eficaz para tratamento tópico e para muitas alterações relacionadas à pele, sendo uma alternativa mais segura ao O₃ gasoso [15,19] O óleo ozonizado pode ser conveniente e proporcionar maior permeação [15]. Quando em combinação com tratamento de água ozonizada na clínica, ele melhora significativamente o resultado do tratamento de O₃ no manejo de bactérias, vírus e infecções fúngicas da pele [20]. Outras modalidades de terapias incluem injeção direta via intramuscular, intradiscal e paravertebral de administração [23].

Na última década, a utilização do O₃ tornou-se popular no campo da odontologia, principalmente devido a sua ação bactericida, virucida, fungicida e efeitos de promoção de cura. Foi relatado como uma opção de tratamento bem-sucedida para diferentes aplicações, como manejo de lesões cariosas precoces, ulcerações, extrações, osteonecrose, lesões herpéticas, esterilização de cáries, canais radiculares e bolsas periodontais, clareamento dentário, limpeza de dentaduras e distúrbios da articulação temporomandibular (ATM) [3,24-26]. Na cirurgia odontológica, o O₃ pode ser útil para promover a hemostasia, aumentar o suprimento local de oxigênio e inibir o crescimento bacteriano [1,3]. Um estudo de Kazancioglu et al. [3] evidenciou que a utilização da ozonioterapia por meio da aplicação de água ozonizada diariamente foi eficaz para acelerar a cicatrização epitelial da cavidade oral, principalmente nos dois primeiros dias de pós-operatório. De fato, vários regimes terapêuticos dessa modalidade de tratamento têm sido testados com sucesso *in vitro* e *in vivo*. Investigações clínicas adicionais são necessárias para determinar a eficiência dos

tipos de terapia e das diferentes vias de administração da ozonioterapia, que atualmente na medicina é considerada apenas um aliado terapêutico experimental, porém que em áreas como a odontologia é uma terapia em ascensão [11,27].

O reparo da ferida cirúrgica é complexo e envolve uma coordenada cascata de eventos que incluem fases inflamatória, proliferativa e de remodelação. Fatores de crescimento, enzimas, citocinas e quimiocinas acumuladas no espaço cirúrgico, durante a fase inflamatória da ferida cirúrgica, regulam o movimento celular e o infiltrado necessário para o reparo tecidual [28,29]. Como consequência desta injúria tecidual de ordem mecânica, as várias famílias de enzimas produzidas pelas células do estroma, epitélio e inflamatórias envolvidas na cicatrização das feridas cirúrgicas, estão sujeitas a serem liberadas na saliva. Apesar deste fato, são escassas as investigações relacionadas ao perfil de mudanças nos parâmetros salivares durante o processo de reparo de feridas pós-exodontia. Neste contexto, a saliva surge como uma ferramenta de auxílio na prevenção e diagnóstico, que se destaca pela facilidade de coleta, baixo custo-benefício e a pronta disponibilidade, cujo uso pode ser muito útil também no acompanhamento pós-operatório e na implementação de terapias adjuntas após as cirurgias orais [30-32].

A literatura evidencia que a PT salivar tem sido proposta como importante biomarcador de estresse em termos de desregulação autonômica, uma vez que aumenta em resposta ao estresse físico e psicológico por meio de interações com o sistema nervoso autônomo [33,34] e pode também ser afetada pela inflamação aguda após extração dentária [35]. A FAT, FAL, AST e ALT, são enzimas encontradas na saliva e que se destacam por sua importância no diagnóstico e monitoramento de doenças bucais e sistêmicas uma vez que atuam são biomarcadores de dano celular e inflamação na saliva. O aumento da atividade dessas enzimas na saliva também tem sido associado como consequência do processo destrutivo do osso alveolar e a degradação dos tecidos no estágio avançado da doença periodontal [36,37].

A saliva constitui uma defesa de primeira linha contra o estresse oxidativo e tem efeitos protetores contra microrganismos, toxinas e oxidantes. O AU é um dos antioxidantes não enzimáticos mais importantes e contribui com aproximadamente 70% da CAT salivar [28,32]. O AU salivar e a CAT podem ser usados como biomarcador para avaliar a saúde do periodonto [28]. Nesse contexto, TBARS têm sido utilizado como biomarcador para mensuração do dano oxidativo [27,37]. Embora

estudos anteriores tenham relatado que a extração dentária pode desencadear um aumento do estresse oxidativo no plasma [28,38,39].

Ao contrário de outras disfunções bucais e condições patológicas, nas quais o monitoramento de biomarcadores salivares é central para análise de sintomas, qualidade de vida e sucesso do tratamento dos pacientes, as alterações neste fluido após a remoção cirúrgica de terceiros molares inferiores impactados ainda não são investigadas.

No que diz respeito a relevância desse tipo de investigação, apesar do uso clínico difundido na classe odontológica, sem qualquer restrição pelo Conselho Federal de Odontologia, não há consenso para as suas aplicações nos procedimentos odontológicos, o que suscita a necessidade de pesquisas clínicas. Isso é tão importante, que o Conselho Federal de Medicina em 2018 publicou uma nota técnica para a comunidade médica proibindo a utilização clínica antes de comprovações por meio de pesquisas científicas (Resolução CFM no 2.181/2018).

Portanto, abrangendo o contexto da Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial, esta proposta possui importante justificativa de caráter investigativo por possuir a possibilidade de agregar conhecimento para a clínica de estratégias terapêuticas adjuvantes para o controle da sintomatologia pós-exodontias de terceiros molares, que não induzam efeitos colaterais locais e sistêmicos.

2 PROPOSIÇÃO

O presente trabalho teve como objetivo geral comparar a eficiência de dois protocolos de administração da ozonioterapia, insuflação subperiosteal e óleo ozonizado no controle da sintomatologia após a remoção de terceiros molares.

Os objetivos específicos deste estudo foram:

1-) Comparar clinicamente a eficácia dos protocolos no controle da sintomatologia pós-operatória (dor, edema e abertura bucal máxima), os quais foram definidos como ***desfechos primários***;

2-) Analisar a concentração dos biomarcadores salivares indicadores de injúria tecidual (PT, FA, FAL, AST e ALT) e estresse oxidativo (PC, TBARS, TAC e AU) presentes na saliva dos pacientes de cada grupo experimental em cada tempo de análise, os quais foram definidos como ***desfechos secundários***.

A hipótese nula desta pesquisa foi que os grupos testes (insuflação subperiosteal e óleo ozonizado) não apresentariam diferenças em relação ao grupo controle (placebo), para os parâmetros clínicos e bioquímicos salivares analisados.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Delineamento da Pesquisa

O projeto de pesquisa consistiu em um estudo clínico, com grupos paralelos, randomizado e duplo-cego. A pesquisa foi submetida ao Comitê de Ética em Pesquisa, CAAE 60799022.1.0000.5420 e no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos, ReBEC nº RBR-8zypz4p. Todos os 35 voluntários, de ambos os gêneros, receberam informações sobre o estudo, bem como seus objetivos e riscos aos quais seriam submetidos e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido que foi elaborado com base em todos os itens descritos nas Diretrizes do Conselho Nacional de Saúde (Resolução CNS 196/96).

3.2 Seleção da Amostra

Trinta e cinco voluntários foram selecionados para participarem da pesquisa e possuíam os terceiros molares inferiores uni ou bilaterais, de ambos os gêneros. Todos os procedimentos cirúrgicos e coleta das amostras salivares foram realizados nas clínicas cirúrgicas do Centro de Assistência Odontológica ao Paciente com Necessidades Especiais (CAOE) da Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP.

Para a definição do cálculo amostral, na ausência de estudos com metodologia similar a essa proposta, o número foi determinado a partir de publicações prévias [1,40], em que obtiveram dados homogêneos a partir das amostras avaliadas, com 15 amostras (dentes) por grupo.

3.3 Critérios de Inclusão e Exclusão

Os critérios de inclusão para a seleção desses pacientes, por meio de anamnese, exames clínicos e radiográficos [41-44], foram:

- a) Pacientes em condições de saúde sistêmica e local para a realização dos procedimentos;
- b) Terem entre 16 e 35 anos de idade;

c) Com indicação de extração dos terceiros molares inferiores (elementos 38 e 48), em posição A ou B e classificação I ou II de Pell & Gregory, com pelo menos 2/3 da raiz formada [45].

Já os critérios de exclusão de pacientes, obtidos pela anamnese, exame clínico e radiográfico [41,46,47] foram:

a) Sinais de manifestações locais como pericoronarite, cistos e tumores odontogênicos associados ou não ao terceiro molar, trauma na região, presença de infecção ou doença periodontal;

b) Pacientes fumantes, alcóolatrás ou outros vícios;

c) Presença de histórico de hipersensibilidade aos fármacos presentes no estudo;

d) Mulheres que estivessem no período menstrual, gestacional ou em amamentação durante o período do estudo;

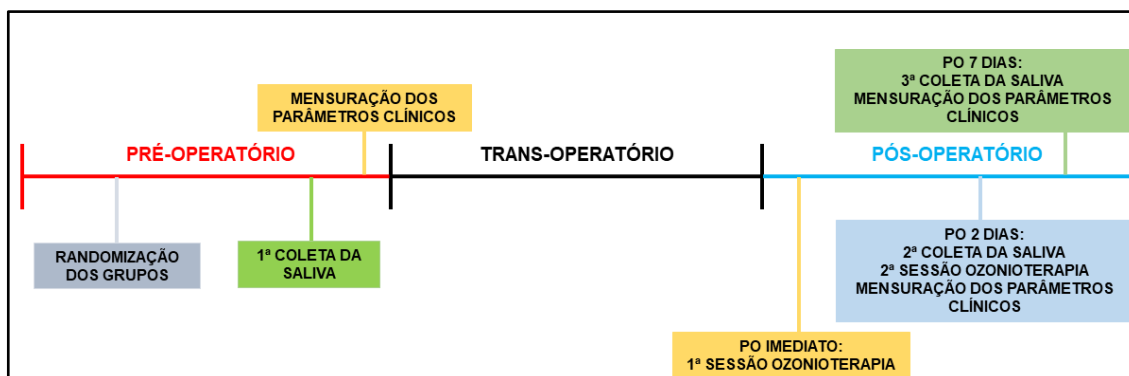
e) Pacientes com uso de medicamentos para o controle de doenças psiquiátricas, corticosteroides, estrógenos e andrógenos.

3.4 Grupos Testes

Os indivíduos selecionados foram randomizados em 3 grupos de 15 pessoas (n=15 dentes) conforme o protocolo terapêutico estabelecido. Os grupos foram identificados como: OZO-GÁS (administração de 0,1 ml de gás ozonizado via subperiosteal); OZO-ÓLEO (administração de 600 mEq de óleo ozonizado via tópica) e PLACEBO (sem administração da terapia).

Todos os procedimentos foram semelhantes nas exodontias dos elementos dentários, com a realização de incisão triangular, osteotomia e quando necessário a odontosecção foi realizada. As cirurgias foram realizadas pelo mesmo cirurgião e auxiliar. O desenho experimental mostrando as etapas cirúrgicas e análises dos parâmetros pode ser observado na Figura 1.

Figura 1 - Fluxograma do desenho experimental



Fonte: Autor, 2024

3.4.1 Randomização dos grupos e cegamento

A randomização foi realizada por envelopes separados por grupos por um participante externo a cirurgia (M.C.), de acordo com a terapia aplicada após a cirurgia (OZO-GÁS, OZO-ÓLEO e PLACEBO). Em caso de o paciente apresentar os dois terceiros molares inferiores, a escolha do lado a iniciar a cirurgia também foi determinada pela randomização, utilizando um envelope com dois papéis identificados como “lado direito e esquerdo”.

Os voluntários não foram cegados uma vez que conseguiam identificar qual terapia receberam por meio da percepção pelo paladar associada a administração do óleo, pelo funcionamento da agulha associada a insuflação ou pela ausência de intervenção associada ao placebo. Entretanto, nem o cirurgião (M.P.) ou o pesquisador que fez as análises clínicas e bioquímicas, bem como análise dos dados conhecia os grupos experimentais (M.C.), caracterizando como um estudo duplo-cego.

3.5 Procedimento cirúrgico

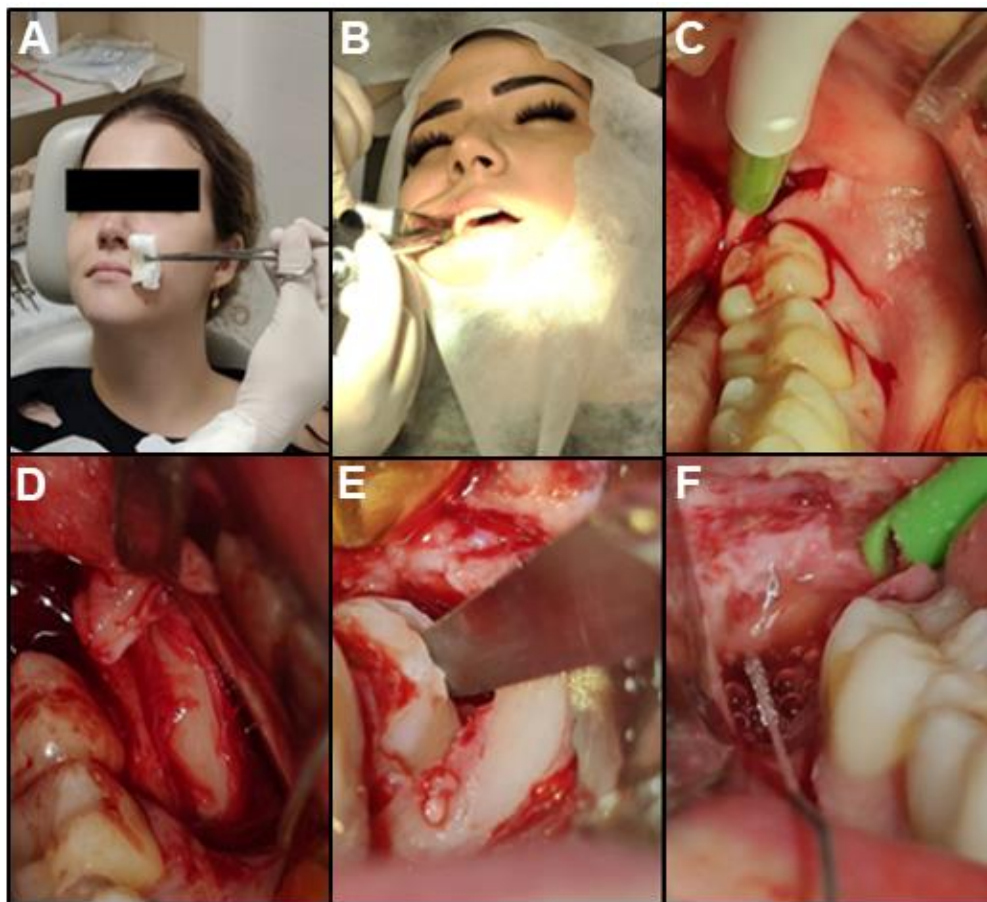
Inicialmente foi realizada antisepsia extrabucal com solução alcoólica de clorexidina a 0,5%, e intrabucal com digluconato de clorexidina a 0,12% através de bochechos realizados pelo paciente por um período de 60 segundos. Na sequência foi realizada anestesia regional dos nervos alveolar inferior, bucal e lingual, com cloridrato de mepivacaína 2% com epinefrina 1:100.000 (Mepiadre®, DFL – Brasil).

Foi realizada incisão mucoperiosteal linear triangular, para o acesso ao dente, com uma lâmina de bisturi número 15, expondo a região distal do 2º molar inferior, associando também uma relaxante na região mesial do 2º molar. Com uma caneta de alta rotação e utilização de uma broca 702 foi realizado a osteotomia, sempre na presença de irrigação intensa de soro fisiológico de NaCl 0,9% estéril.

Para a extração do elemento dental, foram utilizados extratores curvos e retos. Uma cureta de lucas foi utilizada para a inspeção do alvéolo dentário, remoção do restante do folículo pericoronário e pedaços soltos de espículas ósseas. Em casos em que houve a necessidade de regularização do osso no alvéolo dentário, foi utilizada uma lima para osso. Procedeu-se realizada irrigação copiosa do alvéolo com soro fisiológico NaCl 0,9% estéril. Por fim foram realizadas as suturas com fio de nylon 5.0 (Johnson & Johnson LTDA, São José dos Campos – SP, Brasil).

Todas as cirurgias foram realizadas entre 8H e 10H para minimizar as variações do ritmo circadiano. Pacientes que possuíam os quatros terceiros molares, foram marcados para realização das cirurgias unilateralmente com um intervalo mínimo entre os procedimentos de 21 dias [48,49]. A representação das etapas cirúrgicas pode ser visualizada na Figura 2.

Figura 2 - Imagens representativas do protocolo cirúrgico. (A) Antissepsia extrabucal com clorexidina a 0,5%. (B) Anestesia local. (C) Incisão mucoperiosteal. (D) Descolamento do retalho mucoperiosteal. (E) Osteotomia, odontosseção e luxação com extrator reto. (F) Cuidados pós-exodônticos com o alvéolo



Fonte: Autor, 2024

3.6 Cuidados pós-operatórios

Após o término da cirurgia, os pacientes foram orientados com relação aos cuidados pós-cirúrgicos, como alimentação líquida ou pastosa e fria, evitar exposição ao sol, calor, não realizar esforço físico e não cuspir pelo menos nas primeiras 48H, evitar consumo de cigarros, drogas ou bebidas alcoólicas, além de evitar realizar bochecho nas primeiras 24H. Foi indicado a realização de aplicação de gelo no local por um período de 48H, a cada 1H num intervalo de 15 minutos entre as aplicações [3]. Além disso foi realizada a prescrição de antibioticoterapia padrão (amoxicilina, 500 mg a cada 8 horas por 7 dias, v.o.) e para pacientes declarados alérgicos à penicilina a substituição por clindamicina, 300 mg a cada 8 por 7 dias, v.o., além de dipirona sódica (500 mg, v.o.), por 3 dias em caso de dor. Casos em que houve algum tipo de complicação pós-cirúrgica, os pacientes foram tratados e depois excluídos das análises da pesquisa.

3.7 Ozonioterapia

Imediatamente após as exodontias, os pacientes pertencentes aos grupos OZO-GÁS e OZO-ÓLEO receberam a terapia com O₃. Os voluntários pertencentes ao grupo OZO-GÁS receberam a terapia via insuflação subperiosteal, na qual foi utilizado o aparelho fornecido pela empresa OZONE&LIFE INDÚSTRIA, COMÉRCIO E SISTEMAS LTDA (São José dos Campos – SP) (Figura 3A). As aplicações foram realizadas via subperiosteal (um centímetro aquém da área da ferida cirúrgica), em concentração de 0,1 ml em uma seringa descartável de 30 ml com agulha de calibre 25mm x 0,07mm, nos períodos: PO imediato e 2º dia PO.

Já os pacientes pertencentes ao grupo OZO-ÓLEO foram submetidos a administração de óleo de girassol ozonizado (30 ml - 600 meq) da empresa PHILOZON INDUSTRIA E COMÉRCIO DE GERADORES DE OZÔNIO (Balneário Camboriu- SC), o qual foi aplicado 0,5 ml tópico sobre a região de alvéolo dental, em uma seringa descartável de 1 ml com agulha de calibre 13mm x 0,38mm, devendo toda a extensão alveolar estar coberta pelo gel, a aplicação durante 2 minutos cada, e foi aplicada no PO imediato e 2º dia PO (Figura 3B). Os pacientes pertencentes ao grupo PLACEBO não foram submetidos a nenhuma terapia adicional nos períodos experimentais propostos. As doses selecionadas da ozonioterapia foram determinadas a partir de estudos prévios. Para a aplicação de OZO-GÁS, o estudo de Soares et al. [21] demonstrou que esta dose aplicada foi efetiva para promover a cicatrização de feridas cutâneas. Para OZO-ÓLEO, a concentração foi estabelecida a partir do estudo de Erdemci et al. [47], que evidenciaram a efetividade dela na reparação alveolar em ratos.

Figura 3 - Representação das terapias avaliadas no presente estudo. (A) Equipamento gerador de ozônio utilizado nas aplicações do grupo OZO-GÁS. (B) Óleo ozonizado utilizado nas aplicações do grupo OZO-ÓLEO



Fonte: Autor, 2024

3.8 Parâmetros clínicos pós-operatórios

Um único examinador previamente treinado e “cego” em relação aos grupos, realizou os registros de edema, trismo e dor antes e depois de cada remoção cirúrgica dos terceiros molares de cada lado. As medidas clínicas foram realizadas no pré-operatório e 2 e 7 dias após o procedimento cirúrgico. A avaliação do edema facial foi realizada usando um guia horizontal e outro vertical com uma régua flexível seguindo os pontos de referências: a) para mensuração facial horizontal foi considerado a distância entre o canto da boca e a inserção do lóbulo da orelha ipsilateral; b) para mensuração facial vertical foi considerado a distância entre o canto externo do olho e o ângulo da mandíbula [50,51]. A abertura bucal máxima (trismo) foi registrada como as diferenças na distância da abertura máxima antes e depois da operação tendo como referências as bordas incisais dos dentes 11 e 41 [52].

A dor foi avaliada utilizando a escala EVA, da seguinte forma: foi fornecida uma folha com um traçado reto de 10cm na qual o paciente foi orientado a marcar um ponto entre as extremidades "ausência de dor" e "dor insuportável" [53,54]. Já para a avaliação do NAR, no dia do procedimento cirúrgico todos os voluntários receberam a quantidade exata de comprimidos individualizados em grau cirúrgico e foram

instruídos a observar a quantidade de analgésicos consumidos durante o pós-operatório, de forma específica e realizar a anotação em um formulário para controle, além disso receberam orientações sobre a devolução dos medicamentos não utilizados como resgate no último dia de avaliação (7^o dia PO) para contagem (Figura 4).

Figura 4 - Imagem representativa da ficha para a obtenção dos dados de parâmetros clínicos: dor, edema, trismo e NAR

Ficha de avaliação- Parâmetros clínicos		1/6
Paciente: _____	Número: 1 ^a : _____	
Grupo: _____	2 ^a : _____	
Grupo: _____	Data da 1 ^a cirurgia: ____/____/____	
Grupo: _____	Data da 2 ^a cirurgia: ____/____/____	
Tipo de Inclusão:		
Lado direito: () Vertical () Mesio-angular () Disto-angular () Horizontal		
() Classe I () Classe II () Classe III		
() Posição A () Posição B () Posição C		
Lado esquerdo: () Vertical () Mesio-angular () Disto-angular () Horizontal		
() Classe I () Classe II () Classe III		
() Posição A () Posição B () Posição C		
Tempo cirúrgico:		
1 ^a Cirurgia: Início da cirurgia: _____		Final da cirurgia: _____
2 ^a Cirurgia: Início da cirurgia: _____		Final da cirurgia: _____
Variáveis estudadas		
1. Dor		
Escala Visual Analógica		
1.1 Lado Direito		
Pré-operatório: _____		
2 ^a Dia Pós-operatório: _____		
7 ^a Dia Pós-operatório: _____		
1.2 Lado Esquerdo		
Pré-operatório: _____		
2 ^a Dia Pós-operatório: _____		
7 ^a Dia Pós-operatório: _____		
1.3 Uso de analgésico		
1 ^a Cirurgia: Foi necessário? () Sim () Não		
Qual o horário que iniciou a medicação? _____		
Qual a quantidade consumida? _____		
2 ^a Cirurgia: Foi necessário? () Sim () Não		
Qual o horário que iniciou a medicação? _____		
Qual a quantidade consumida? _____		
2. Edema		
2.1- Lado Direito (mm)		
Pré-operatório A: _____ B: _____		
2 ^a Dia Pós-operatório A: _____ B: _____		
7 ^a Dia Pós-operatório A: _____ B: _____		
2.2- Lado Esquerdo (mm)		
Pré-operatório A: _____ B: _____		
2 ^a Dia Pós-operatório A: _____ B: _____		
7 ^a Dia Pós-operatório A: _____ B: _____		
		
3. Trismo		
3.1 Lado Direito (mm)		3.2 Lado Esquerdo (mm)
Pré-operatório: _____		Pré-operatório: _____
2 ^a Dia Pós-operatório: _____		2 ^a Dia Pós-operatório: _____
7 ^a Dia Pós-operatório: _____		7 ^a Dia Pós-operatório: _____
4. Delascência		
4.1 Lado Direito		
7 ^a Dia Pós-operatório: () Presente () Ausente		
4.2 Lado esquerdo		
7 ^a Dia Pós-operatório: () Presente () Ausente		

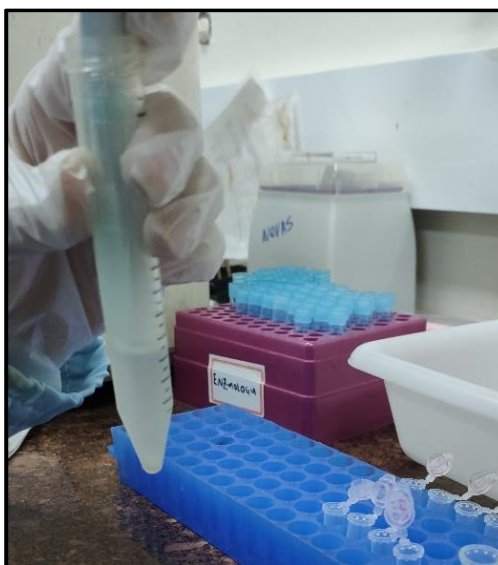
Fonte: Autor, 2024

3.9 Coleta e Processamento da Saliva

A coleta de saliva foi realizada conforme protocolo adaptado de Ozmeric et al. [29] nos mesmos dias das mensurações clínicas, pré-operatório e 2 e 7 dias após o procedimento cirúrgico. Amostras de saliva total não-estimulada foram coletadas de todos os participantes entre 8H e 9H para minimizar as variações do ritmo circadiano, as coletas pós-operatórias foram realizadas no mesmo horário da coleta pré-operatória. Os pacientes participantes receberam instruções para escovar os dentes

sem creme dental e não ingerir nenhum alimento ou bebida duas horas antes da coleta da saliva. Antes da cirurgia, os participantes enxaguaram a boca com água e a saliva total não-estimulada foi expectorada a cada 60 segundos e coletada em tubos plásticos estéreis até um volume de 5 a 8 ml. A saliva secretada nos primeiros 60 segundos foi descartada. As amostras foram armazenadas em caixas com gelo e transportadas ao laboratório dentro do prazo de uma hora, onde foram centrifugadas por 10 minutos a 3000 rpm, na temperatura de 4 °C e os sobrenadantes foram armazenados a -80 °C até as análises bioquímicas (Figura 5).

Figura 5 - Separação do sobrenadante em alíquotas com auxílio de pipeta



Fonte: Autor, 2024

3.10 Análises Bioquímicas da Saliva

3.10.1 Determinação da Concentração da PT

A concentração de PT foi determinada utilizando o método de Lowry, utilizando albumina de soro bovino como padrão, como descrito por Hartree [55]. Os resultados foram expressos como g/L. Todas as análises realizadas foram normalizadas pelo conteúdo de proteína total.

3.10.2 Determinação da atividade das fosfatases (FAT e FAL)

A atividade de FAT foi medida pelo método baseado na hidrólise do substrato p -nitrofenil-fosfato (p-NPP) a p -nitrofenol (pNP) em pH 5,0, que apresenta coloração amarela intensa em pH alcalino [56]. A atividade de FAL foi medida com base na capacidade dessas enzimas em catalisar a hidrólise de p NPP em p NP em pH 9,4, na presença de cloreto de magnésio [57]. Em ambas as determinações, a formação de p NP foi determinada espectrofotometricamente por meio da leitura da absorbância em 405 nm, utilizando um coeficiente de extinção molar de $18.000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$. Controles sem enzima foram incluídos em cada ensaio para ajustar a hidrólise não enzimática de p NPP. Uma unidade de atividade enzimática é definida como a quantidade de enzima necessária para hidrolisar $1 \mu\text{mol}$ de p NPP por minuto a 37°C . As atividades das fosfatases foram expressas como atividade específica (U/g de proteína total).

3.10.3 Determinação da atividade de AST e ALT

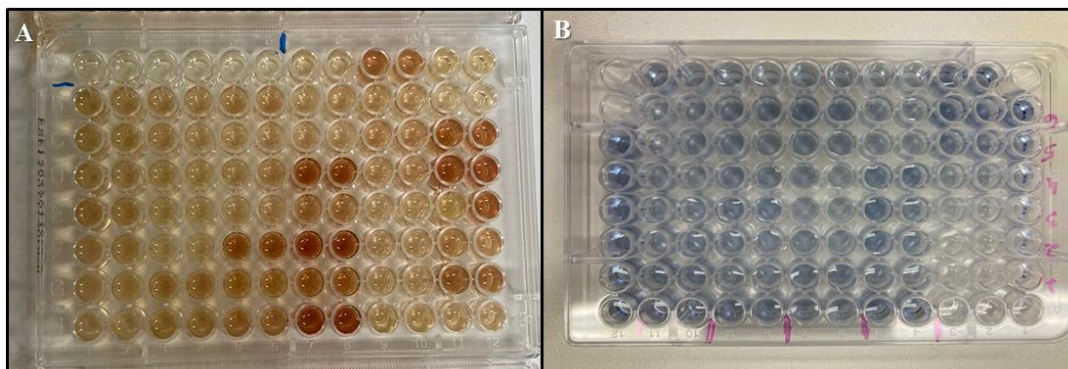
As atividades salivares das enzimas AST e ALT foram determinadas utilizando kits comerciais (Bioclin, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil) com analisador bioquímico BIO-2000 (Bioplus, Barueri, São Paulo, Brasil). Os valores foram expressos como U/g de proteína total [18,58].

3.10.4 Determinação do dano oxidativo salivar

A concentração de PC foi quantificada usando o método alcalino 2,4-dinitrofenilhidrazina (DNPH) [59]. O conteúdo de carbonil foi calculado usando o coeficiente de extinção molar ($\epsilon_{450} = 22.308 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$). Os resultados foram expressos em $\mu\text{mol/g}$ de proteína total.

A peroxidação lipídica será avaliada por meio da concentração de TBARS [60]. A quantidade de aldeídos formados será calculada pelo coeficiente de extinção molar ($\epsilon_{532} = 1,56 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$). Os resultados foram expressos em $\mu\text{mol/g}$ de proteína total.

Figura 6 - Plaqueamento das amostras para análises bioquímicas salivares. (A) PC (B) PT



Fonte: Autor, 2024

3.10.5 Determinação da defesa capacidade antioxidante total

A CAT foi determinada por meio do método de redução do ferro, conforme descrito anteriormente por Benzie e Strain [61]. Os resultados foram expressos em μmol de Fe^{+2}/g de proteína total. A concentração AU foi mensurada utilizando kit comercial (Bioclin, Belo Horizonte, MG, Brasil), no qual a uricase foi usada no ensaio para transformar o ácido úrico em alantoína e peróxido de hidrogênio. Os resultados foram expressos em mg/g de proteína total [62].

3.11 Análise Estatística

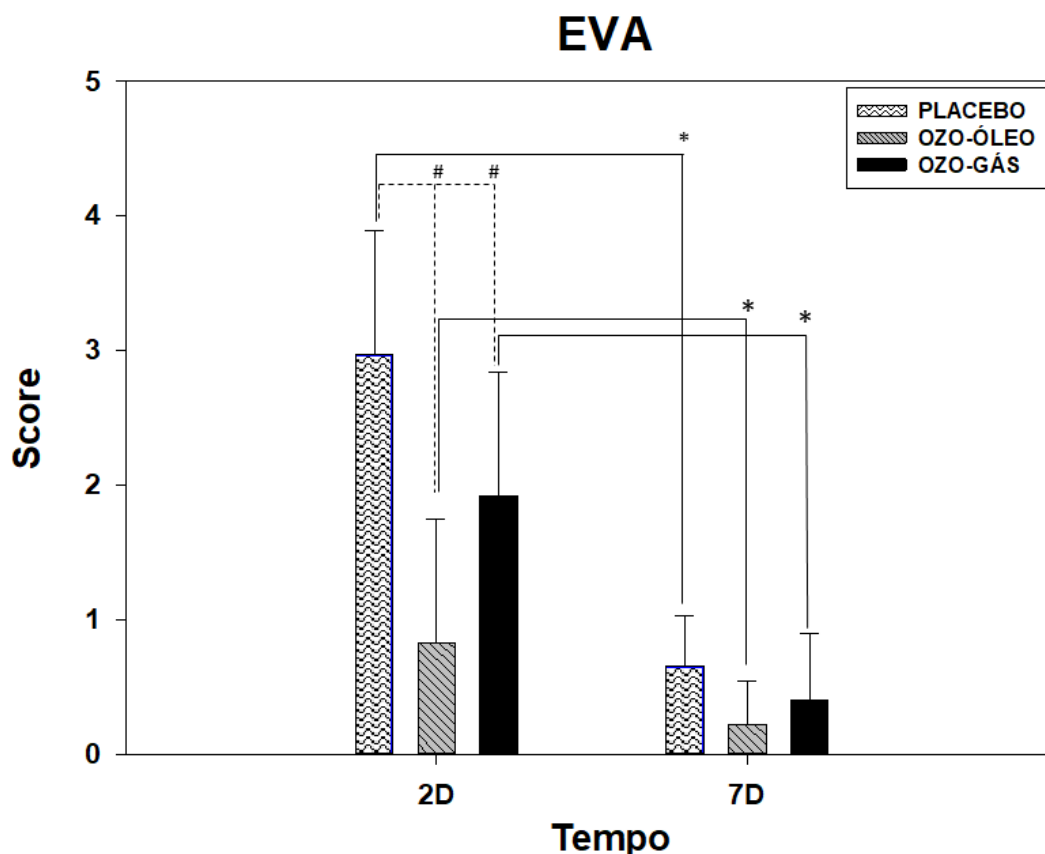
A análise estatística dos dados obtidos foi realizada através do programa estatístico SigmaPlot 12.0 (Exakt Graphs and Data Analysis, San Jose, CA, USA). Os dados foram expressos como média e erro padrão da média. A normalidade foi verificada através do teste de Shapiro-Wilk. Para comparar os resultados antes da cirurgia e no pós-operatório (2 e 7 dias) de cada grupo experimental foi utilizado a Análise de Variância (ANOVA) 2 fatores, em seguida foi aplicado o teste de Holm-Sidak para análise de interação entre os grupos. Para todos os testes o nível de significância utilizado foi de 5%.

4 RESULTADOS

4.1 Parâmetros Clínicos e Avaliações Pós-Cirúrgicas

Na avaliação do parâmetro dor, através da obtenção de scores na EVA, verificou-se que todos os grupos experimentais apresentaram diferenças estatisticamente significantes na comparação dos períodos pré-operatório e pós-operatórios de 2 e 7 dias. Todos os grupos avaliados apresentaram ausência de dor no período pré-operatório, apresentando pico do parâmetro aos 2 dias evoluindo com significativa redução algica aos 7 dias. No período pré-operatório, a comparação entre os grupos PLACEBO (0 ± 0), OZO-ÓLEO (0 ± 0) e OZO-GÁS (0 ± 0) não apresentou resultado estatisticamente significante, portanto $\text{PLACEBO} = \text{OZO-ÓLEO} = \text{OZO-GÁS}$. Já na avaliação PO nota-se que houve diferenças estatisticamente significantes entre os grupos PLACEBO ($2,97 \pm 0,42$), OZO-ÓLEO ($0,92 \pm 0,83$) e OZO-GÁS ($1,92 \pm 0,91$) no pós-operatório de 2 dias ($P < 0,05$), portanto $\text{PLACEBO} > \text{OZO-GÁS} > \text{OZO-ÓLEO}$. Já aos 7 dias, a comparação entre os grupos PLACEBO ($0,65 \pm 0,37$), OZO-ÓLEO ($0,22 \pm 0,32$) e OZO-GÁS ($0,40 \pm 0,49$) não apresentou resultado estatisticamente significante ($P > 0,05$), portanto $\text{PLACEBO} = \text{OZO-ÓLEO} = \text{OZO-GÁS}$. (Figura 7).

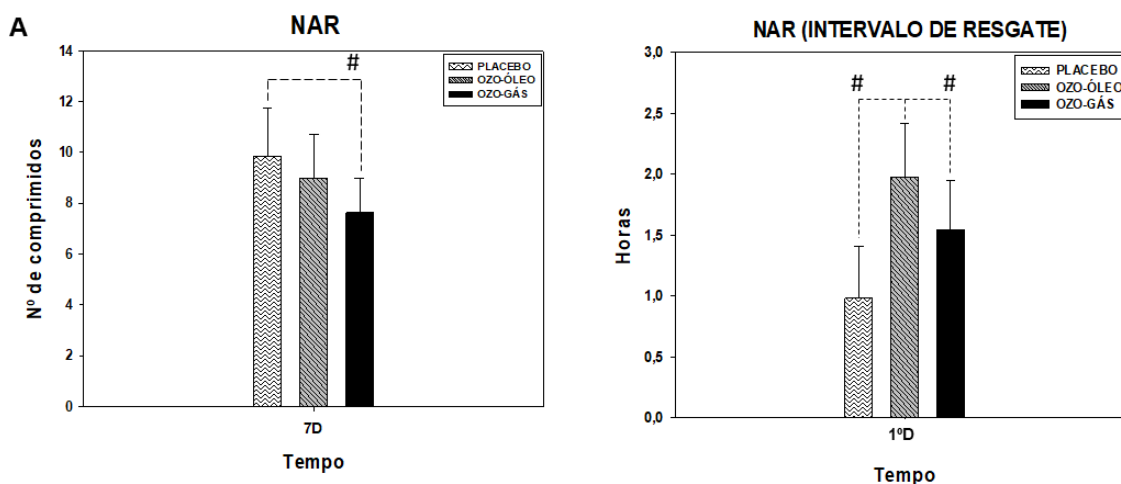
Figura 7 - Gráfico representativo da mensuração do parâmetro clínico dor através da escala EVA. Os dados foram expressos como média e erro padrão da média. Os grupos demonstrados são PLACEBO, OZO-ÓLEO E OZO-GÁS nos períodos pré e PO (*) representa a diferença estatística na comparação grupos x tempo, enquanto (#) indica diferença entre grupos dentro do mesmo período experimental



Fonte: Autor, 2024

Com relação ao NAR), observa-se que os voluntários pertencentes ao grupo OZO-GÁS ($7,62 \pm 1,36$), apresentaram menor consumo analgésico em comparação a PLACEBO ($9,86 \pm 1,90$) ($P < 0,05$), ambos os grupos não apresentaram diferenças significantes na comparação a OZO-ÓLEO ($8,97 \pm 1,72$). Portanto, $OZO-ÓLEO = PLACEBO > OZO-GÁS$ (Figura 8a). Se tratando do intervalo de resgate do primeiro comprimido analgésico, observa-se que todos os grupos experimentais se diferiram entre si ($P < 0,05$), sendo OZO-ÓLEO ($1,97 \pm 0,44$) o grupo com maior intervalo, seguido de OZO-GÁS ($1,54 \pm 0,40$) e PLACEBO ($0,98 \pm 0,42$). Portanto $OZO-ÓLEO > OZO-GÁS > PLACEBO$ (Figura 8b).

Figura 8 - Gráfico representativo do NAR. Os dados foram expressos como média e erro padrão da média. Os grupos demonstrados são PLACEBO, OZO-ÓLEO E OZO-GÁS nos períodos (A) PO imediato e (B) 7º dia PO (#) indica diferença entre grupos dentro do mesmo período experimental

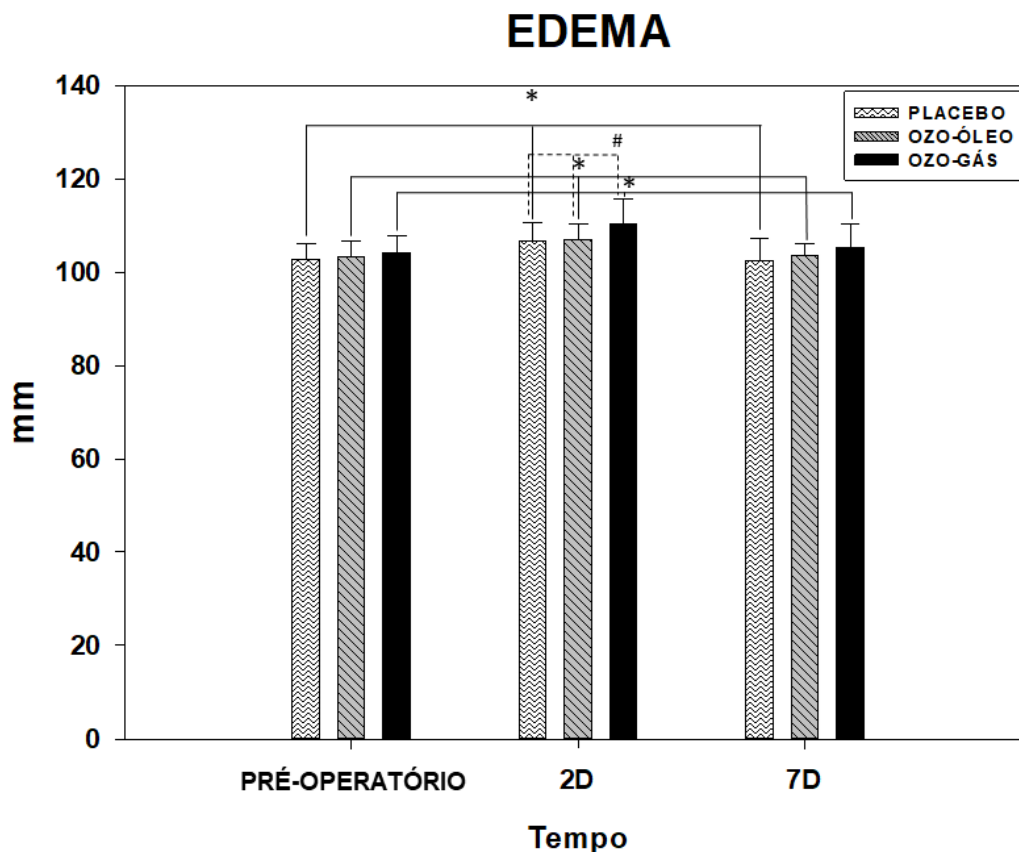


Fonte: Autor, 2024

Com relação ao parâmetro edema PLACEBO, OZO-ÓLEO e OZO-GÁS apresentaram diferenças estatisticamente significantes no avançar dos períodos experimentais ($P < 0,05$), sendo que para todos os grupos estudados houve diferença no 2º PO quando comparado ao pré-operatório e 7º PO. Portanto, para todos os grupos experimentais $2^\circ \text{ PO} > \text{PRÉ} = 7^\circ \text{ PO}$ (Figura 9).

Na comparação intergrupos, no período pré-operatório, PLACEBO ($102,75 \pm 3,30$), OZO-ÓLEO ($103,38 \pm 3,34$) e OZO-GÁS ($104,07 \pm 3,76$) não diferiram entre si ($P > 0,05$), portanto $\text{PLACEBO} = \text{OZO-ÓLEO} = \text{OZO-GÁS}$. No 2º PO os voluntários pertencentes a OZO-GÁS ($110,43 \pm 5,12$) apresentaram edema mais significativo ($P < 0,05$) na comparação com PLACEBO ($106,65 \pm 3,85$) e OZO-ÓLEO ($107,00 \pm 3,25$), portanto $\text{OZO-GÁS} > \text{OZO-ÓLEO} = \text{PLACEBO}$. Já no 7º PO não houve diferença estatística ($P > 0,05$) entre os grupos experimentais PLACEBO ($102,44 \pm 4,67$), OZO-ÓLEO ($103,58 \pm 2,53$) e OZO-GÁS ($105,34 \pm 5,10$), portanto $\text{PLACEBO} = \text{OZO-ÓLEO} = \text{OZO-GÁS}$ (Figura 9).

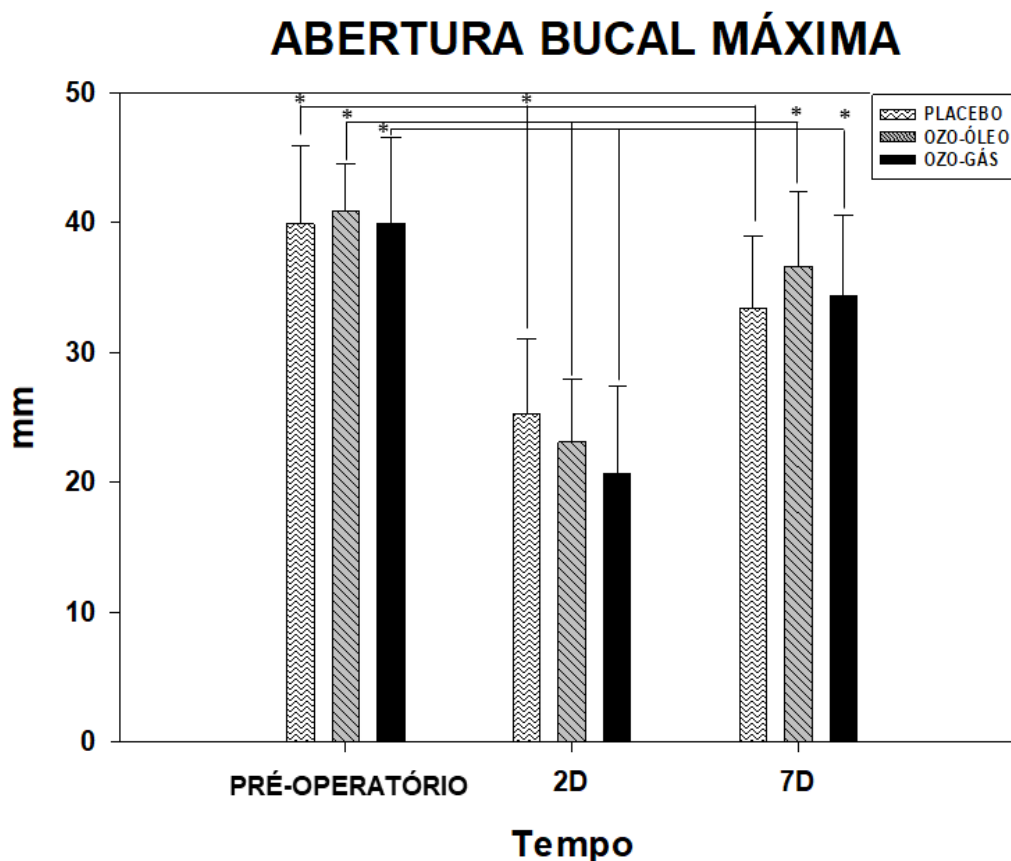
Figura 9 - Gráfico representativo da mensuração do edema. Os dados foram expressos como média e erro padrão da média. Os grupos demonstrados são PLACEBO, OZO-ÓLEO E OZO-GÁS nos períodos pré e PO (*) representa a diferença estatística na comparação grupos x tempo, enquanto (#) indica diferença entre grupos dentro do mesmo período experimental



Fonte: Autor, 2024

Em todos os grupos experimentais houve uma redução significativa da abertura de boca nos períodos pós-operatórios, contudo não houve diferença estatisticamente significativa ($P > 0,05$) entre os protocolos estudados, portanto para todos os tempos avaliados: PLACEBO= OZO-ÓLEO= OZO-GÁS (Figura 10). Para PLACEBO a média da abertura de boca no pré-operatório foi de $39,91 \pm 6,06$ mm, enquanto no pós-operatório uma diminuição dos valores para $25,26 \pm 5,76$ mm ($P < 0,05$) e $33,37 \pm 5,61$ mm ($P < 0,05$) após 2 e 7 dias, respectivamente. Já em OZO-ÓLEO a média da abertura de boca no pré-operatório foi de $40,91 \pm 3,60$ mm, enquanto no pós-operatório houve uma diminuição dos valores para $23,12 \pm 4,83$ mm ($P < 0,05$) e $36,61 \pm 5,83$ mm ($P < 0,05$) após 2 e 7 dias, respectivamente.

Figura 10 - Gráfico representativo da mensuração de abertura bucal máxima. Os dados foram expressos como média e erro padrão da média. Os grupos demonstrados são PLACEBO, OZO-ÓLEO E OZO-GÁS nos períodos pré e PO (*) representa a diferença estatística na comparação grupos x tempo



Fonte: Autor, 2024

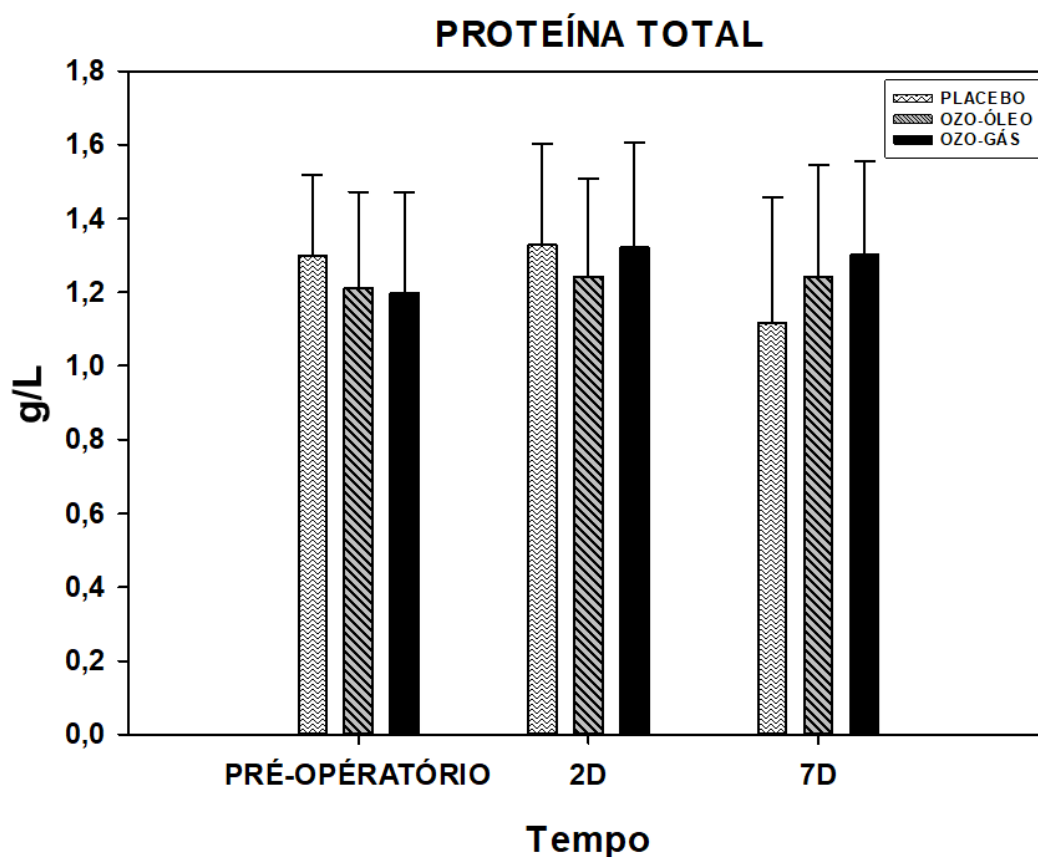
4.2 Parâmetros Bioquímicos

4.2.1 Efeitos da ozonioterapia na concentração de PT salivar após exodontia

Para o grupo PLACEBO a concentração de PT no pré-operatório foi de $1,30 \pm 0,22$ g/L, enquanto no pós-operatório foi de $1,33 \pm 0,27$ e $1,12 \pm 0,34$ para 2 e 7 dias respectivamente (Figura 11). Já em OZO-ÓLEO, a concentração no pré-operatório permaneceu em $1,21 \pm 0,26$, enquanto no pós-operatório foi de $1,24 \pm 0,27$ e $1,24 \pm 0,30$ para 2 e 7 dias respectivamente. Para o grupo OZO-GÁS a concentração de proteína total no pré-operatório foi de $1,20 \pm 0,27$ g/L, enquanto no pós-operatório foi de $1,32 \pm 0,28$ e $1,30 \pm 0,25$ para 2 e 7 dias respectivamente, não houve diferenças estatisticamente significantes entre os períodos estudados. Também não houve

diferenças estatisticamente significantes entre os grupos experimentais estudados, portanto PLACEBO= OZO-ÓLEO= OZO-GÁS (Figura 11).

Figura 11 - Concentração de proteína total. Os dados foram expressos como média e erro padrão da média. Os grupos demonstrados são PLACEBO, OZO-ÓLEO E OZO-GÁS nos períodos pré e PO



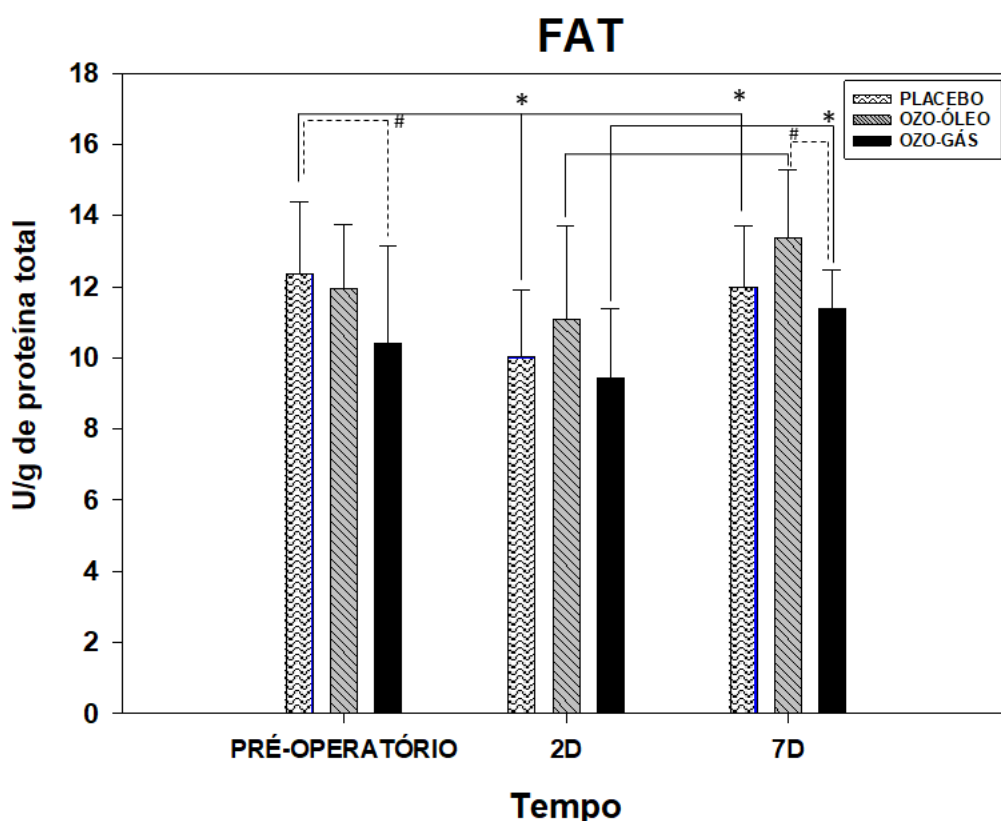
Fonte: Autor, 2024

4.2.2 Efeitos da ozonioterapia nas atividades das fosfatases salivares após exodontia

Para atividade da FAT, no grupo PLACEBO o índice no pré-operatório foi de $12,35 \pm 2,04$ U/g de proteína total, enquanto no pós-operatório foi de $10,01 \pm 1,91$ e $12,00 \pm 1,70$ U/g de proteína total para 2 e 7 dias, respectivamente, apresentando diferenças significantes ($P < 0,05$) entre o PO de 2 dias quando comparado ao pré-operatório e PO de 7 dias. Já em OZO-ÓLEO e OZO-GÁS, no pré-operatório o valor foi de $11,94 \pm 1,82$ U/g de proteína total e $10,40 \pm 2,73$ U/g de proteína total, enquanto no pós-operatório foi de $11,08 \pm 2,62$ e $9,41 \pm 1,96$ para 2 dias e $13,37 \pm 1,91$ U/g de

proteína total e $11,39 \pm 1,08$ U/g de proteína total para 7 dias, respectivamente, notando diferença significativa ($P < 0,05$) na comparação entre os PO de 2 e 7 dias em ambos os grupos. Na comparação intergrupos, no pré-operatório houve diferença estatisticamente significativa ($P < 0,05$) entre PLACEBO e OZO-GÁS, e ambos não diferiram de OZO-ÓLEO ($P > 0,05$) portanto $\text{PLACEBO} > \text{OZO-GÁS} = \text{OZO-ÓLEO}$. Na avaliação PO de 2 dias, não houve diferenças estatísticas entre os grupos avaliados ($P > 0,05$), portanto $\text{PLACEBO} = \text{OZO-GÁS} = \text{OZO-ÓLEO}$. Aos 7 dias PO o grupo OZO-ÓLEO apresentou diferenças significantes ($P < 0,05$) na comparação com OZO-GÁS, ambos não diferiram de PLACEBO, portanto $\text{OZO-ÓLEO} > \text{OZO-GÁS} = \text{PLACEBO}$ (Figura 12).

Figura 12 - Atividade da FAT. Os grupos demonstrados são PLACEBO, OZO-ÓLEO E OZO-GÁS nos períodos pré e PO (*) representa a diferença estatística na comparação grupos x tempo, enquanto (#) indica diferença entre grupos dentro do mesmo período experimental

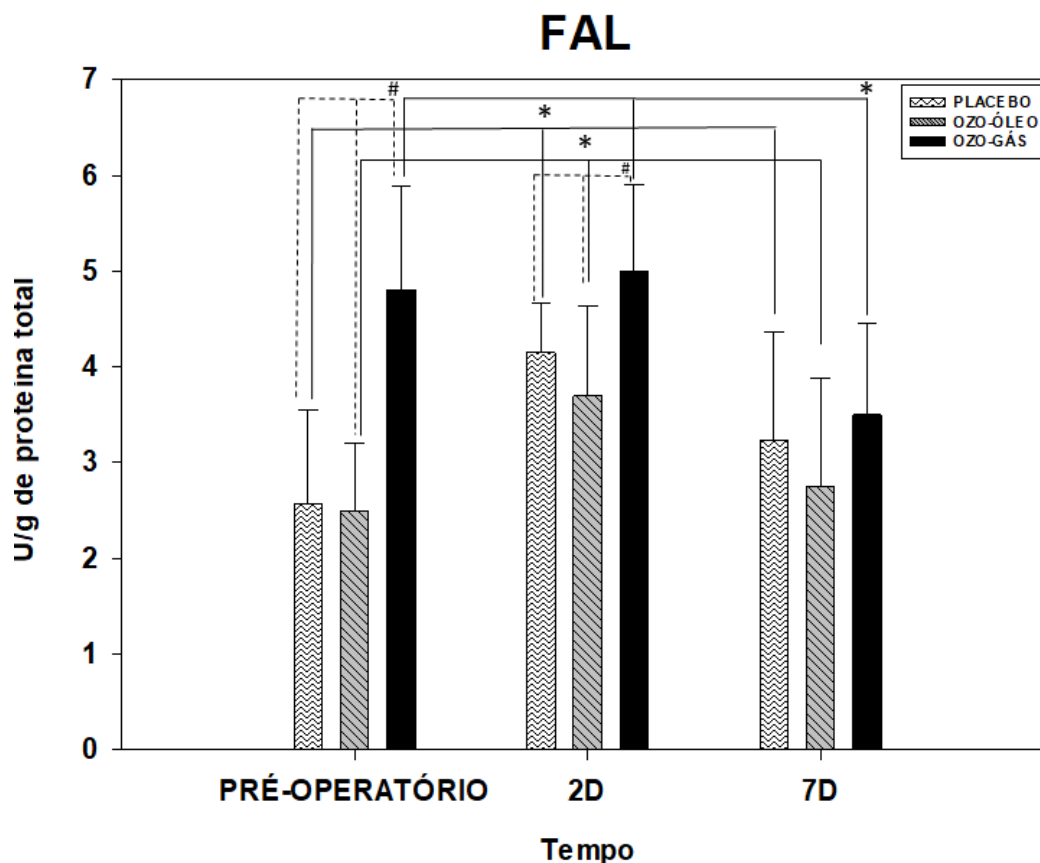


Fonte: Autor, 2024

Com relação a atividade da FAL, no grupo PLACEBO o índice no pré-operatório foi de $2,57 \pm 0,97$ U/g de proteína total, enquanto no pós-operatório foi de $4,15 \pm 0,52$

e $3,24 \pm 3,13$ U/g de proteína total para 2 e 7 dias, respectivamente, nota-se diferença significativa no PO de 2 dias ($P < 0,05$) na comparação com o pré-operatório e PO de 7 dias. Em OZO-ÓLEO, no pré-operatório o valor foi de $2,49 \pm 0,71$ U/g de proteína total enquanto no pós-operatório foi de $3,70 \pm 0,94$ e $2,75 \pm 1,12$ U/g de proteína total para 2 e 7 dias, respectivamente, notando-se diferença significativa no PO de 2 dias ($P < 0,05$) na comparação com o pré-operatório e PO de 7 dias. Já para OZO-GÁS, o índice no pré-operatório foi de $4,80 \pm 1,08$ U/g de proteína total, enquanto no pós-operatório foi de $5,00 \pm 0,90$ e $3,50 \pm 0,95$ U/g de proteína total para 2 e 7 dias, respectivamente, com diferença estatisticamente significativa ($P < 0,05$) para PO de 7 dias na comparação com os demais períodos experimentais. Na comparação intergrupos, nos períodos pré-operatório e PO de 2 dias houve diferenças estatisticamente significantes para OZO-GÁS ($P < 0,05$), quando comparado a PLACEBO e OZO-ÓLEO, que por sua vez não diferiram entre si, portanto $\text{OZO-GÁS} > \text{PLACEBO} = \text{OZO-ÓLEO}$. Não houve diferenças entre os protocolos estudados no PO de 7 dias, portanto $\text{PLACEBO} = \text{OZO-ÓLEO} = \text{OZO-GÁS}$ (Figura 13).

Figura 13 - Atividade da FAL. Os grupos demonstrados são PLACEBO, OZO-ÓLEO E OZO-GÁS nos períodos pré e PO (*) representa a diferença estatística na comparação grupos x tempo, enquanto (#) indica diferença entre grupos dentro do mesmo período experimental



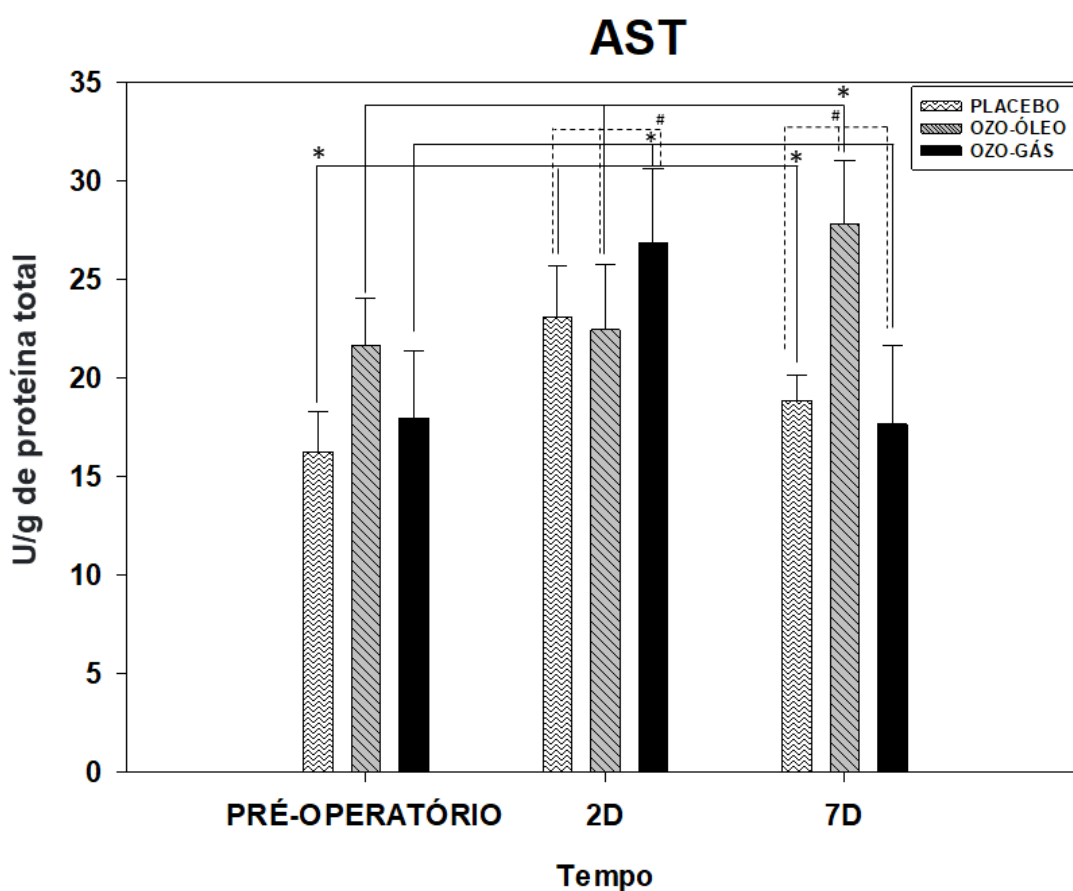
Fonte: Autor, 2024

4.2.3 Efeitos da ozonioterapia nas atividades das transaminases salivares após exodontia

Para atividade da AST, no grupo PLACEBO o índice no pré-operatório foi de $16,08 \pm 2,06$ U/g de proteína total, enquanto no pós-operatório foi de $23,07 \pm 2,60$ e $18,87 \pm 1,28$ U/g de proteína total para 2 e 7 dias, respectivamente, apresentando diferenças significantes ($P < 0,05$) entre todos os períodos avaliados. Já em OZO-ÓLEO, no pré-operatório o valor foi de $21,64 \pm 2,39$ U/g de proteína total, enquanto no pós-operatório foi de $22,46 \pm 3,28$ para 2 dias e $27,80 \pm 3,25$ U/g de proteína total para 7 dias, notando diferença significativa ($P < 0,05$) para PO de 7 dias quando comparado com os períodos pré-operatório e PO de 2 dias. Para OZO-GÁS no pré-operatório o valor foi de $17,98 \pm 3,40$ U/g de proteína total, enquanto no pós-operatório foi de $26,84 \pm 3,78$ para 2 dias e $17,68 \pm 3,98$ U/g de proteína total para 7 dias, notando-se diferença significativa ($P < 0,05$) entre PO de 2 dias na comparação com o pré-operatório e PO de 7 dias. Na comparação intergrupos, no pré-operatório não

houve diferença estatisticamente significativa ($P>0,05$) entre os grupos avaliados, portanto $\text{PLACEBO}=\text{OZO-GÁS}=\text{OZO-ÓLEO}$. No PO de 2 dias, OZO-GÁS apresentou diferenças significantes ($P<0,05$) quando comparado aos demais grupos experimentais, portanto $\text{OZO-GÁS}>\text{PLACEBO}=\text{OZO-ÓLEO}$. Já no PO de 7 dias, OZO-ÓLEO diferiu estatisticamente de PLACEBO e OZO-GÁS, portanto $\text{OZO-ÓLEO}>\text{PLACEBO}=\text{OZO-GÁS}$ (Figura 14).

Figura 14 - Atividade da AST. Os grupos demonstrados são PLACEBO, OZO-ÓLEO E OZO-GÁS nos períodos pré e PO (*) representa a diferença estatística na comparação grupos x tempo, enquanto (#) indica diferença entre grupos dentro do mesmo período experimental

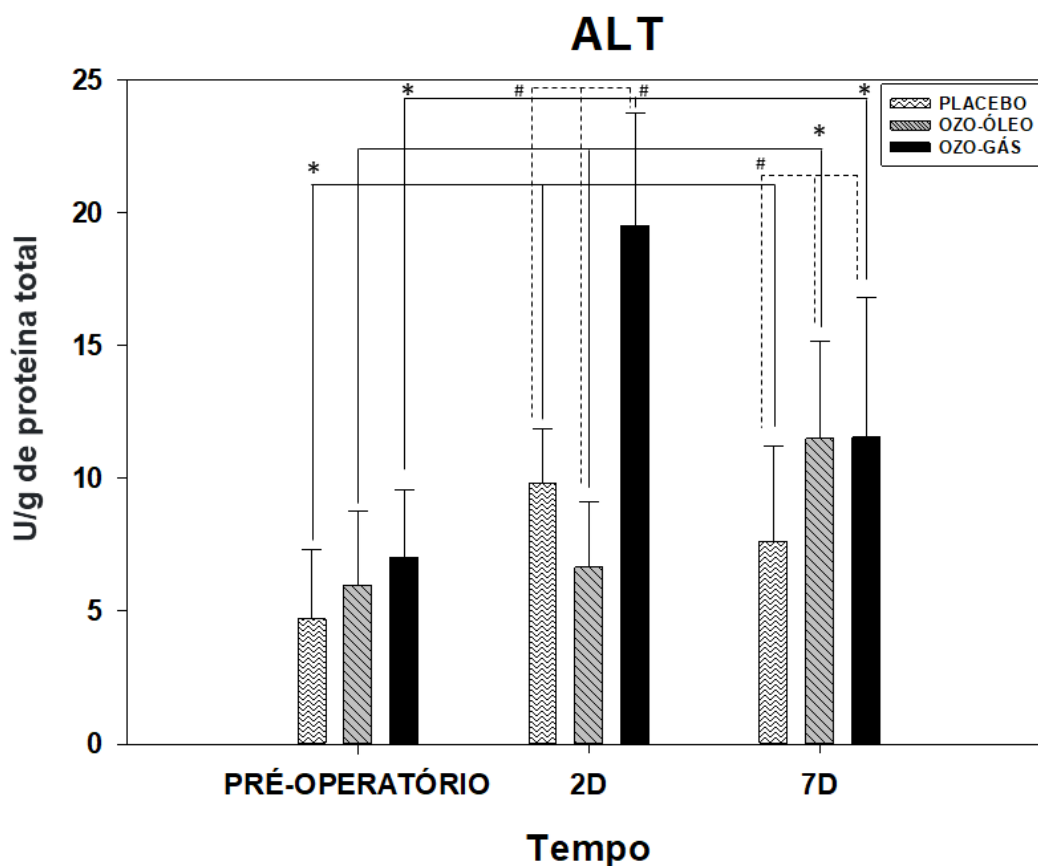


Fonte: Autor, 2024

Para atividade da ALT, no grupo PLACEBO o índice no pré-operatório foi de $4,36 \pm 1,81$ U/g de proteína total, enquanto no pós-operatório foi de $9,75 \pm 0,63$ e $7,95 \pm 0,89$ U/g de proteína total para 2 e 7 dias, respectivamente, apresentando diferenças significantes ($P<0,05$) entre todos os períodos avaliados. Já em OZO-ÓLEO, no pré-

operatório o valor foi de $5,24 \pm 1,49$ U/g de proteína total, enquanto no pós-operatório foi de $6,56 \pm 1,37$ para 2 dias e $10,31 \pm 2,11$ U/g de proteína total para 7 dias, notando diferença significativa ($P < 0,05$) para PO de 7 dias quando comparado com os períodos pré-operatório e PO de 2 dias. Para OZO-GÁS no pré-operatório o valor foi de $7,50 \pm 1,90$ U/g de proteína total, enquanto no pós-operatório foi de $20,17 \pm 2,43$ para 2 dias e $12,34 \pm 2,60$ U/g de proteína total para 7 dias, notando-se diferença significativa ($P < 0,05$) entre todos os períodos experimentais avaliados. Na comparação intergrupos, no pré-operatório não houve diferença estatisticamente significativa ($P > 0,05$) entre os grupos avaliados, portanto PLACEBO= OZO-GÁS= OZO-ÓLEO. No PO de 2 dias, todos os grupos apresentaram diferenças significantes ($P < 0,05$) quando comparados entre si, portanto OZO-GÁS > PLACEBO > OZO-ÓLEO. Já no PO de 7 dias, todos os grupos experimentais também diferiram entre si ($P < 0,05$), portanto OZO-GÁS > OZO-ÓLEO > PLACEBO (Figura 15).

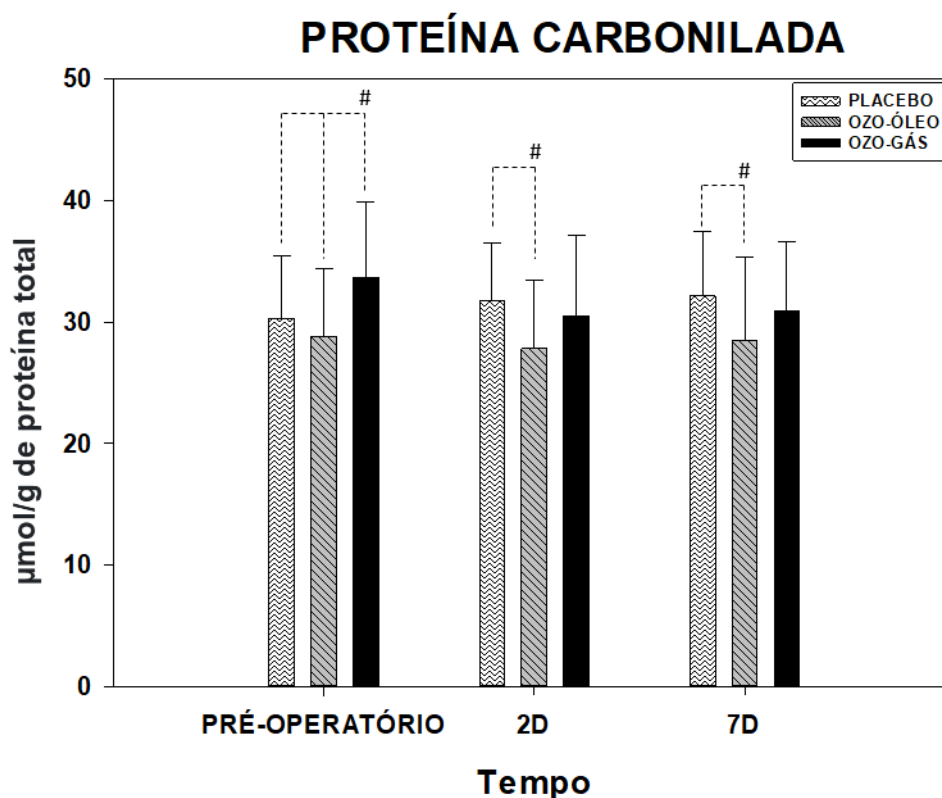
Figura 15 - Atividade da ALT. Os grupos demonstrados são PLACEBO, OZO-ÓLEO E OZO-GÁS nos períodos pré e PO (*) representa a diferença estatística na comparação grupos x tempo, enquanto (#) indica diferença entre grupos dentro do mesmo período experimental



4.2.4 Efeitos da ozonioterapia nos marcadores de dano oxidativo salivares após exodontia

Para a concentração de PC, no grupo PLACEBO o índice no pré-operatório foi de $30,27 \pm 5,18 \mu\text{mol/g}$ de proteína total, enquanto no pós-operatório foi de $31,76 \pm 4,75$ e $32,15 \pm 5,36 \mu\text{mol/g}$ de proteína total para 2 e 7 dias. Já em OZO-ÓLEO, no pré-operatório o valor foi de $28,83 \pm 5,56 \mu\text{mol/g}$ de proteína total, enquanto no pós-operatório foi de $27,85 \pm 5,58$ para 2 dias e $28,55 \pm 6,85 \mu\text{mol/g}$ de proteína total para 7 dias. Para OZO-GÁS no pré-operatório o valor foi de $33,66 \pm 6,26 \mu\text{mol/g}$ de proteína total, enquanto no pós-operatório foi de $30,52 \pm 6,65$ para 2 dias e $30,92 \pm 5,51 \mu\text{mol/g}$ de proteína total para 7 dias. Para todos os grupos experimentais avaliados não houveram diferenças significantes ($P>0,05$) na comparação entre os períodos avaliados. Na comparação intergrupos, no pré-operatório houve diferença estatisticamente significativa ($P<0,05$) para OZO-GÁS quando comparado a PLACEBO e OZO-ÓLEO, portanto $\text{OZO-GÁS} > \text{PLACEBO} = \text{OZO-ÓLEO}$. No PO de 2 e 7 dias, PLACEBO apresentou diferenças significantes ($P<0,05$) quando comparado a OZO-ÓLEO, entretanto ambos não diferiram de OZO-GÁS ($P>0,05$) portanto $\text{PLACEBO} > \text{OZO-ÓLEO} = \text{OZO-GÁS}$. (Figura 16).

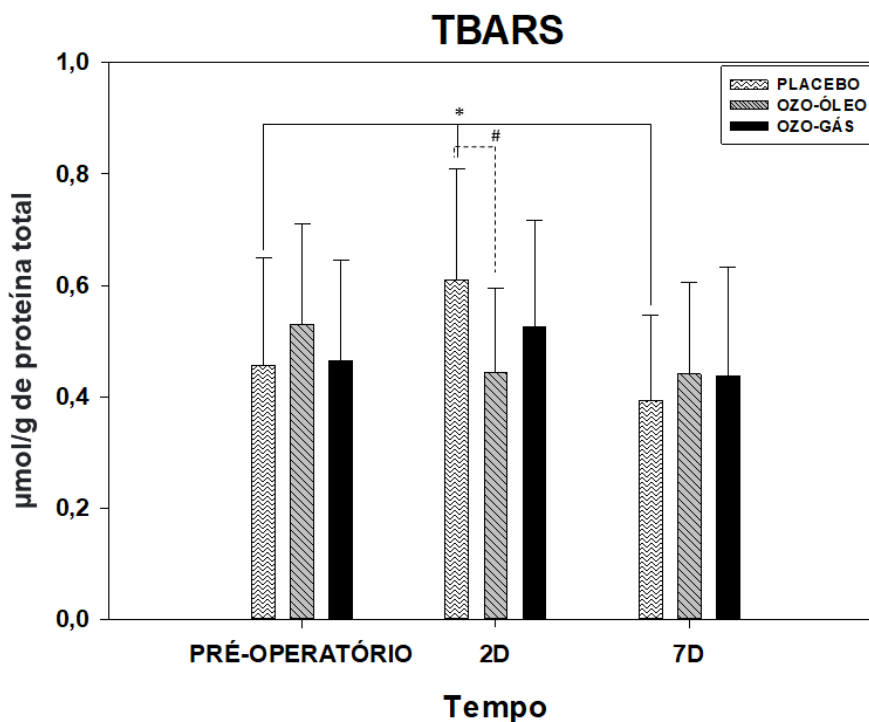
Figura 16 – Concentração de PC. Os grupos demonstrados são PLACEBO, OZO-ÓLEO E OZO-GÁS nos períodos pré e PO (#) indica diferença entre grupos dentro do mesmo período experimental



Fonte: Autor, 2024

Para a concentração de TBARS, no grupo PLACEBO o índice no pré-operatório foi de $0,46 \pm 0,19$ $\mu\text{mol/g}$ de proteína total, enquanto no pós-operatório foi de $0,61 \pm 0,20$ e $0,39 \pm 0,15$ $\mu\text{mol/g}$ de proteína total para 2 e 7 dias, verificou-se diferença significativa ($P < 0,05$) no PO de 2 dias quando comparado aos períodos pré-operatório e PO de 7 dias. Já em OZO-ÓLEO, no pré-operatório o valor foi de $0,53 \pm 0,18$ $\mu\text{mol/g}$ de proteína total, enquanto no pós-operatório foi de $0,44 \pm 0,15$ para 2 dias e $0,44 \pm 0,16$ $\mu\text{mol/g}$ de proteína total para 7 dias. Para OZO-GÁS no pré-operatório o valor foi de $0,46 \pm 0,18$ $\mu\text{mol/g}$ de proteína total, enquanto no pós-operatório foi de $0,53 \pm 0,19$ para 2 dias e $0,44 \pm 0,19$ $\mu\text{mol/g}$ de proteína total para 7 dias. Para ambos os grupos experimentais não houveram diferenças significantes ($P > 0,05$) na comparação entre os períodos avaliados. Na comparação intergrupos, no pré-operatório e PO de 7 dias não houveram diferenças estatisticamente significantes ($P > 0,05$) entre os grupos experimentais, portanto $\text{OZO-GÁS} = \text{PLACEBO} = \text{OZO-ÓLEO}$. Já no PO de 2 dias, PLACEBO apresentou diferenças significantes ($P < 0,05$) quando comparado a OZO-ÓLEO, entretanto ambos não diferiram de OZO-GÁS ($P > 0,05$) portanto $\text{PLACEBO} > \text{OZO-ÓLEO} = \text{OZO-GÁS}$ (Figura 17).

Figura 17 – Concentração de TBARS. Os grupos demonstrados são PLACEBO, OZO-ÓLEO E OZO-GÁS nos períodos pré e PO (*) representa a diferença estatística na comparação grupos x tempo, enquanto (#) indica diferença entre grupos dentro do mesmo período experimental. (#) indica diferença entre grupos dentro do mesmo período experimental



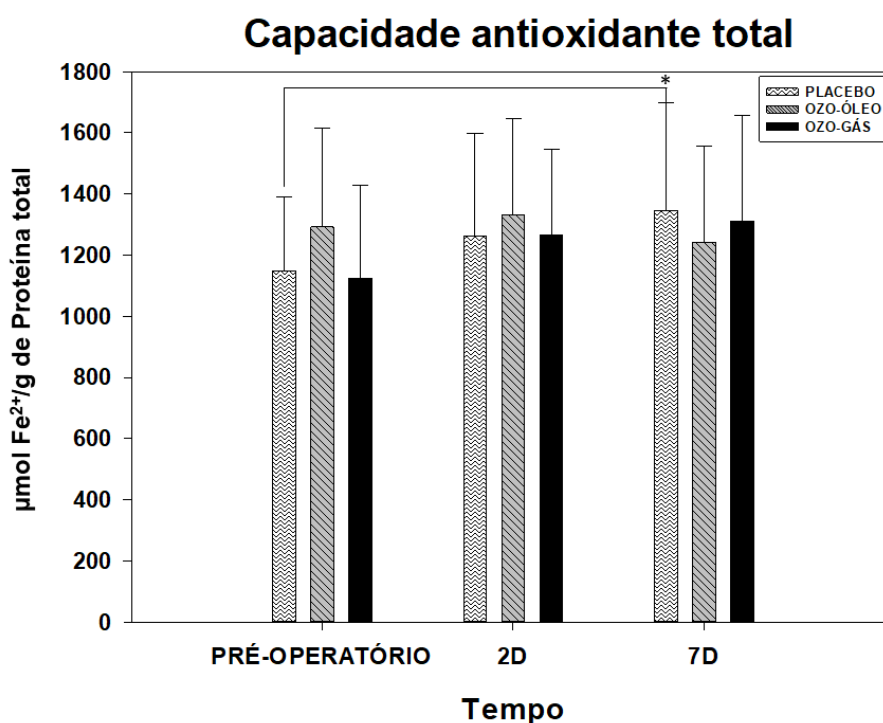
Fonte: Autor, 2024

4.2.5 Efeitos da ozonioterapia na defesa antioxidante não-enzimática salivar após exodontia

Para a capacidade antioxidante total, no grupo PLACEBO o índice no pré-operatório foi de $1147,84 \pm 243,34$ μmol de Fe^{+2} /g de proteína total, enquanto no pós-operatório foi de $1263,95 \pm 334,34$ e $1345,33 \pm 352,98$ μmol de Fe^{+2} /g de proteína total para 2 e 7 dias, verificou-se diferença significativa ($P < 0,05$) no PO de 7 dias quando comparado ao período pré-operatório, ambos não diferiram do PO de 2 dias. Já em OZO-ÓLEO, no pré-operatório o valor foi de $1292,18 \pm 322,24$ μmol de Fe^{+2} /g de proteína total, enquanto no pós-operatório foi de $1331,18 \pm 316,95$ para 2 dias e $1243,16 \pm 313,16$ μmol /g para 7 dias. Para OZO-GÁS no pré-operatório o valor foi de $1123,86 \pm 305,61$ μmol de Fe^{+2} /g de proteína total, enquanto no pós-operatório foi de $1266,20 \pm 281,48$ para 2 dias e $1310,06 \pm 346,45$ μmol de Fe^{+2} /g de proteína total

para 7 dias. Para ambos os grupos experimentais não houveram diferenças significantes ($P>0,05$) na comparação entre os períodos avaliados. Na comparação intergrupos, não houveram diferenças estatisticamente significantes ($P>0,05$) entre os grupos experimentais para todos os períodos avaliados, portanto OZO-GÁS= PLACEBO= OZO-ÓLEO (Figura 18).

Figura 18 – CAT. Os grupos demonstrados são PLACEBO, OZO-ÓLEO E OZO-GÁS nos períodos pré PO (*) representa a diferença estatística na comparação grupos x tempo

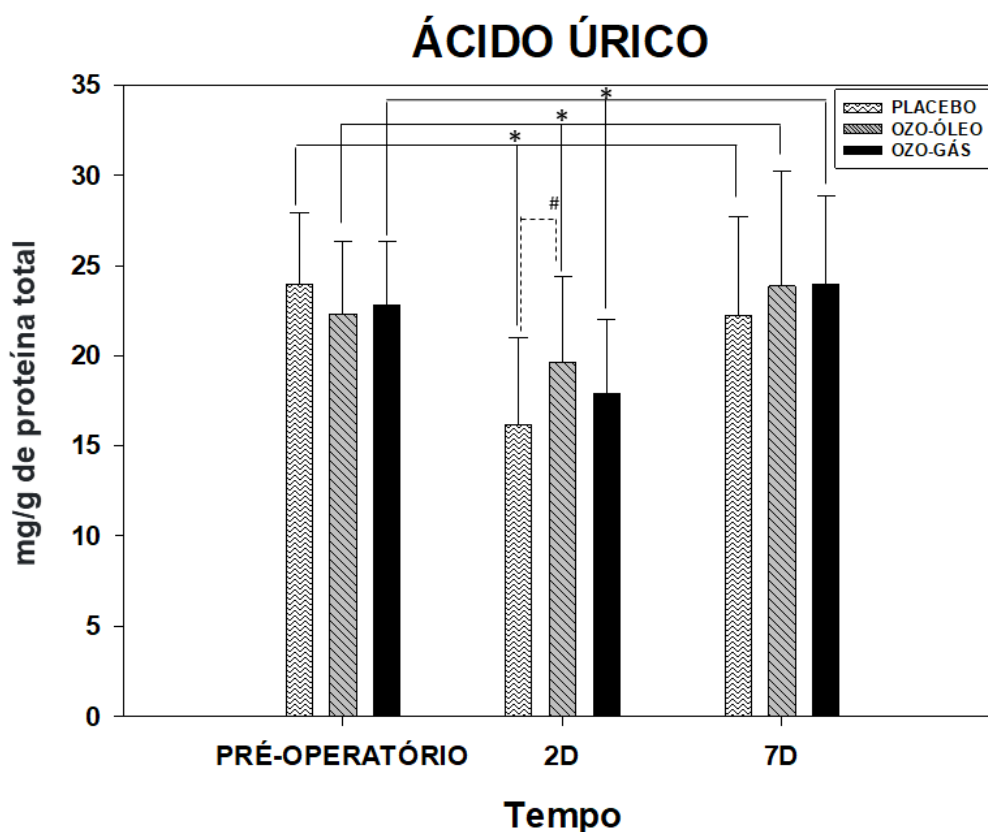


Fonte: Autor, 2024

Para a concentração de AU, no grupo PLACEBO o índice no pré-operatório foi de $23,97 \pm 3,94$ mg/g de proteína total, enquanto no pós-operatório foi de $16,19 \pm 4,80$ e $22,24 \pm 5,47$ mg/g de proteína total para 2 e 7 dias. Já em OZO-ÓLEO, no pré-operatório o valor foi de $22,31 \pm 4,03$ mg/g de proteína total, enquanto no pós-operatório foi de $19,63 \pm 4,72$ para 2 dias e $23,85 \pm 6,34$ mg/g de proteína total para 7 dias. Para OZO-GÁS no pré-operatório o valor foi de $22,81 \pm 3,50$ mg/g de proteína total, enquanto no pós-operatório foi de $17,91 \pm 4,08$ para 2 dias e $23,93 \pm 4,90$ mg/g de proteína total para 7 dias. Para todos os grupos experimentais estudados verificou-se diferença significativa ($P<0,05$) no PO de 2 dias quando comparado ao período pré-

operatório e PO de 7 dias. Na comparação intergrupos, no período pré-operatório e PO de 7 dias não houveram diferenças estatisticamente significantes ($P>0,05$) entre os grupos experimentais para todos os períodos avaliados, portanto OZO-GÁS= PLACEBO= OZO-ÓLEO. Já no PO de 2 dias houve diferença estatisticamente significativa entre PLACEBO e OZO-ÓLEO ($P<0,05$), ambos não diferiram de OZO-GÁS ($P>0,05$) portanto OZO-ÓLEO> PLACEBO= OZO-GÁS (Figura 19).

Figura 19 – Concentração de AU. Os grupos demonstrados são PLACEBO, OZO-ÓLEO E OZO-GÁS nos períodos pré e PO (*) representa a diferença estatística na comparação grupos x tempo, enquanto (#) indica diferença entre grupos dentro do mesmo período experimental



Fonte: Autor, 2024

5 DISCUSSÃO

Os sinais clínicos em decorrência do processo inflamatório como dor, edema e trismo, geralmente estão presentes após a extração de terceiros molares. Além disso, este procedimento tem sido amplamente utilizado como modelo para avaliação da eficácia de medicamentos e terapias adjuvantes no controle da sintomatologia PO [3,12,13], o que justifica o modelo experimental adotado neste. A literatura tem

evidenciado que a ozonioterapia é um método de tratamento seguro, com poucos relatos de complicações e com grande aplicabilidade devido às suas formas de apresentação para fins terapêuticos [63]. Assim, é uma opção terapêutica não medicamentosa benéfica e com poucos efeitos colaterais que pode ser adotada pelo cirurgião oral após os procedimentos [1,63]. Entretanto, o uso indiscriminado dessas terapias sem protocolos consolidados pode não promover efeitos desejados. O que foi notado nos resultados do presente estudo, uma vez que a aplicação de ozônio por insuflação subperiosteal não promoveu efeitos modulatórios nos parâmetros analisados, evidenciando não ser bem indicado pelo menos para essa proposta.

O O_3 é capaz de produzir oxidação letal no citoplasma bacteriano, tornando-se bactericida e apresentando ação anti-inflamatória e analgésica, aliviando a sintomatologia [23,63]. Os resultados obtidos no presente estudo corroboram com os achados bibliográficos, uma vez que a análise EVA evidenciou que ambos os protocolos de ozonioterapia obtiveram resultados superiores ao grupo PLACEBO no que diz respeito ao controle da sintomatologia PO Guinessi et al. [64] evidenciou em seu estudo que o óleo ozonizado tem uma eficiência no PO em tecidos moles, acelerando seu processo de cicatrização, contribuindo para a diminuição da queixa álgica PO e promovendo a síntese de colágeno e proliferação de fibroblastos na ferida cirúrgica [64]. Nosso trabalho corrobora com esses resultados, dado que o protocolo administrado para OZO-ÓLEO se mostrou eficaz no controle da queixa álgica PO, visto que o score obtido na análise EVA no 2º dia PO, período correspondente ao pico da inflamação, foi menor em comparação aos demais grupos experimentais.

Os resultados obtidos pela EVA corroboram com dados da avaliação de NAR, na qual OZO-ÓLEO e OZO-GÁS apresentaram maior tempo do intervalo entre o final do procedimento cirúrgico e o consumo do primeiro comprimido analgésico, evidenciando que a ozonioterapia contribuiu para a modulação do processo inflamatório e consequentemente da redução da queixa álgica, além disso, os voluntários pertencentes a OZO-ÓLEO apresentaram o maior intervalo até o resgate do primeiro analgésico. Observa-se também que os voluntários pertencentes ao grupo OZO-GÁS apresentaram menor consumo analgésico em relação a PLACEBO e OZO-ÓLEO, evidenciando mais uma vez que os protocolos avaliados foram efetivos em relação ao grupo controle. A disparidade no consumo analgésico entre os grupos OZO-GÁS e OZO-ÓLEO pode ser justificada pelo fato de que a percepção álgica varia

de acordo com cada paciente com base em determinados fatores, como por exemplo ansiedade e grau de estresse [35].

No que diz respeito ao edema, geralmente esse ocorre em resposta a trauma tecidual gerado pelo procedimento exodontico. Sua evolução é gradual, apresentando pico em até 48 horas após a cirurgia [65]. No entanto, foi relatado que o edema pode aumentar no terceiro dia e permanecer por até 7 dias [66]. O presente estudo corrobora com os dados da literatura, uma vez que todos os grupos avaliados apresentaram pico de mensuração aos 2 dias PO, com redução no final da cronologia de avaliação, tais resultados podem ser justificados pelo fato de que o grau do edema é diretamente proporcional à complexidade da cirurgia, que pacientes com índices semelhantes de dificuldade foram selecionados para este trabalho e que o tempo operatório foi mantido comparável para eliminar o viés intergrupo. Nota-se também diferença significativa para OZO-GÁS no 2º PO que apresentou maiores mensurações, uma hipótese para justificar a diferença na mensuração dos pacientes submetidos a terapia com O₃ na forma gasosa é a metodologia utilizada para mensuração do edema, que foi realizado por um método manual [67]. Atualmente existem programas mais confiáveis que podem realizar esse trabalho de método digital, como fotogrametria e escaneamento facial que utiliza um modelo 3D, este último método sendo considerado de maior acurácia, demonstrando maior homogeneidade na análise de distorções faciais causadas pela mesma simulação de inchaço [67]. Outro fator que justificaria maiores índices de edema para OZO-GÁS é o fato de que a distensão tecidual provocada pela insuflação poderia exacerbar o processo inflamatório e por consequência provocar o aumento do edema facial.

Em se tratando da avaliação da abertura bucal máxima, sabe-se que o trismo geralmente atinge seu pico no segundo dia pós-operatório e remite no final da primeira semana [3]. Nossos achados indicam que para todos os grupos avaliados houve redução significativa da abertura bucal em 48H com reestabelecimento no 7 dia PO. Esse trismo em ambos os grupos pode ser atribuído à presença de edema, lesão de fibras musculares, múltiplas penetrações da agulha, elevação e manipulação de retalhos e presença de anestésico ou coágulo nas fibras musculares [3]. A partir dos resultados obtidos infere-se que, embora não tenham apresentado diferenças estatísticas significantes em comparação a PLACEBO, as terapias avaliadas não exerceram influência na redução do grau de abertura bucal.

Alguns parâmetros bioquímicos são utilizados como marcadores biológicos para doenças sistêmicas como o diabetes, doenças endócrinas, cardiovasculares e psíquicas, e desempenham função de biomarcadores para avaliar o diagnóstico e prognóstico de doenças que acometem a cavidade bucal como por exemplo periodontite [68]. A diferença comparativa nos níveis pré e PO desses biomarcadores, serve como uma ferramenta útil para medir quantitativamente a eficácia da administração de agentes farmacológicos/ terapias adjuvantes e uma redução correspondente de dor e inflamação [69]. Tendo-se em vista que em alguns casos há interações, então se justifica o fato de se fazer uma correlação entre os parâmetros clínicos e bioquímicos salivares neste estudo. A literatura demonstra que PT é um importante biomarcador bucal inflamatório que mostra um aumento ou diminuição nos processos bucais que cursam com a inflamação, e sua medição direta na cavidade oral pode ser associada a estados de dor e estresse [35]. O presente estudo evidenciou que a concentração de PT não sofreu alterações, independente da terapia empregada, demonstrando que a padronização do grau de dificuldade dos dentes a serem extraídos, bem como a realização dos procedimentos por um único cirurgião experiente e o controle do tempo operatório podem ter influenciado os resultados uma vez que tais mediadores não foram alterados significativamente entre os grupos e tempos operatórios.

FAT e FAL são enzimas intracelulares presentes na maioria dos tecidos, associadas ao metabolismo ósseo. A atividade aumentada destas, pode ser uma consequência de processos destrutivos no osso alveolar, como o que ocorre na periodontite por exemplo [70]. A literatura demonstrou que fontes de FAT e FAL na saliva podem decorrer de injúrias teciduais de ordem mecânica, que levam a liberação de várias famílias de enzimas produzidas pelas células do estroma, epitélio e células inflamatórias envolvidas na cicatrização das feridas cirúrgicas. Autores demonstram que as exodontias de terceiros molares podem aumentar concentração bactérias acidogênicas na saliva no pós-cirúrgico [71]. A elevação na concentração desses microrganismos contribui para o aumento das fosfatases na saliva após a cirurgia de terceiro molar inferior, isso é justificado pelo fato destes dentes, tanto erupcionados como inclusos, poderem abrigar microbiota periodontopatogênicas [71]. Tais resultados são suportados com relatos encontrados na literatura de que o aumento da FAT e FAL são indicativos de danos celulares e inflamação proveniente da

periodontite [36,37]. O presente trabalho encontrou maiores índices de FAT para OZO-ÓLEO aos 7 dias em comparação a OZO-GÁS, entretanto a avaliação de FAL evidenciou que no 2º dia PO, período considerado como pico inflamatório, o grupo OZO-GÁS apresentou maiores índices de atividade quando comparado aos demais grupos experimentais, fato esse que pode ser justificado pela distensão tecidual provocada pela injeção do gás contribuir para a exacerbação do processo inflamatório. Esse achado pode ser correlacionado aos maiores índices de edema no 2º dia PO apresentados nos voluntários do grupo OZO-GÁS. A diferença de resultados entre FAT e FAL pode ser justificada pelo fato de que a utilização da saliva como um biossensor pode apresentar algumas limitações relacionadas a sensibilização para determinadas análises, por esse motivo podem haver discrepâncias, nesse sentido a correlação dos dados bioquímicos com os achados clínicos é de grande valia para a obtenção de parâmetros fidedignos.

AST e ALT são transaminases consideradas biomarcadores padrão-ouro de lesão hepática com alta sensibilidade, sendo encontradas em vários outros tecidos, como coração, músculo, rim, pulmão e cérebro [72]. Sendo biomarcadores de lesão hepática, essas transaminases também podem contribuir com avaliação periodontal devido à associação entre doença periodontal e alterações hepáticas. Embora a literatura não apresente a utilização desses marcadores salivares para a avaliação PO em cirurgias bucais, sabe-se que ambas são enzimas encontradas na saliva e que se destacam por sua importância no diagnóstico e monitoramento de doenças orais e sistêmicas uma vez que são indicativos de dano celular e inflamação na saliva. O aumento da atividade dessas enzimas também tem sido associado como consequência do processo destrutivo do osso alveolar e a degradação dos tecidos no estágio avançado da doença periodontal [36,37]. O presente trabalho encontrou maiores índices de AST para OZO-ÓLEO aos 7 dias em comparação a PLACEBO e OZO-GÁS, resultado esse justificado pela falta de especificidade de alguns biomarcadores expressa no parágrafo anterior, bem como evidenciou que tanto para AST quanto para ALT no 2º dia PO, período considerado como pico inflamatório, o grupo OZO-GÁS apresentou maiores índices de atividades enzimáticas quando comparado aos demais grupos experimentais, fato esse que corrobora aos resultados encontrados anteriormente tanto do parâmetro clínico edema quanto do marcador salivar FAL, consolidando dessa forma a ideia expressa anteriormente da correlação

entre o aumento dos biomarcadores salivares associados a inflamação e o maior índice de edema encontrado em OZO-GÁS.

O estresse oxidativo é resultado de um desequilíbrio fisiológico entre a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e sua desativação por ação enzimática. Os antioxidantes protegem contra os EROs formados endogenamente e estão presentes em todos os tecidos e fluidos corporais, incluindo a saliva. Traumas, dieta, estresse e distúrbios imunológicos são alguns fatores que contribuem para distúrbios do equilíbrio oxidante/antioxidante [28]. A saliva constitui uma defesa de primeira linha contra o estresse oxidativo e tem efeitos protetores contra toxinas, oxidantes e microrganismos. O AU constitui um dos mais importantes antioxidantes não enzimáticos e contribui com aproximadamente 70% da capacidade antioxidante total salivar [28,32]. O AU e a CAT salivares podem ser usados como biomarcadores para avaliar a saúde do periodonto [28,73]. Nessas situações, TBARS e PC têm sido utilizadas como biomarcador para mensuração do dano oxidativo [28,38,74]. Embora estudos anteriores tenham relatado que a extração dentária pode desencadear um aumento do estresse oxidativo no plasma, ainda não se sabe se alterações semelhantes ocorrem na saliva. Nossos resultados evidenciaram que embora CAT não tenha apresentado diferenças significativas entre os períodos pré e PO de 2 dias, o procedimento cirúrgico realizado promoveu considerável alteração no parâmetro de estresse oxidativo AU que sofreu diminuição significativa no 2º dia PO e retornando a maiores níveis no 7º dia P.O, nota-se também que no 2º P.O o grupo OZO-ÓLEO apresentou maiores índices desse parâmetro quando comparado a PLACEBO, evidenciando que a ozonioterapia foi efetiva na modulação defesa antioxidante do organismo. Tais resultados corroboram também com as análises de PC e TBARS que evidenciaram mais uma vez a superioridade de OZO-ÓLEO em relação a PLACEBO na atuação contra o estresse oxidativo pós-exodôntico e corroboram com os achados clínicos que evidenciaram menor índice álgico e maior tempo de intervalo de resgate analgésico do grupo que recebeu a terapia com óleo.

Diante dos resultados expostos e das limitações do presente estudo, a aplicação do óleo ozonizado destacou-se pela eficácia na melhora dos parâmetros álgicos e auxílio na modulação dos mecanismos de estresse e inflamação. Corroborando com os resultados aqui encontrados, a ozonioterapia vem sendo relatada como uma opção eficaz e promissora, amplamente utilizada na odontologia

para outros tratamentos, como por exemplo na área da periodontia para o tratamento de doença periodontal, sendo ministrada na forma de água ozonizada em bochechos, diminuindo a adesão de placa à superfície dental, neutralizando culturas de bactérias e auxiliando em processos infecciosos e inflamatórios [75]. Poucos são os relatos de efeitos colaterais da ozonioterapia. A literatura evidencia que as eventuais complicações associadas a essa terapia são: dores de cabeça, irritação nos olhos, problemas respiratórios e reações alérgicas [76]. Nossos dados corroboram com a literatura, uma vez que durante o desenvolvimento do presente estudo, a única intercorrência ocorrida foi caso de hipersensibilidade em uma voluntária pertencente ao grupo OZO-GÁS, tratando-se de uma porcentagem baixa de intercorrência encontrada num grupo amostral grande.

Ainda que seja um composto puramente natural, apresentando poucas contraindicações, mínimos efeitos colaterais e diversas aplicações na odontologia e que tenha se mostrado eficaz na área de cirurgia bucomaxilofacial, a ozonioterapia não substitui a administração de fármacos como anti-inflamatórios esteroidais e não esteoidais, pois estes demonstram-se seguros e efetivos no tratamento desses sintomas pós-cirúrgicos. Embora estejam associados a efeitos adversos como alergia e irritação do trato gastro-intestinal, ainda devem ser considerados como primeira escolha para manejo de sintomatologia pós-operatória, uma vez que sua administração não gera desconforto aos pacientes e que sua eficácia já é bem evidenciada, principalmente associada a protocolos preemptivos [75].

A ozonioterapia possui diferentes protocolos e vias de aplicações, e inúmeros fatores podem exercer influência em sua efetividade. Os resultados obtidos no presente trabalho encorajam a realização de novos estudos clínicos visando a padronização da via de administração, forma de aplicação e posologia mais adequadas afim de que se estabeleça um protocolo clínico efetivo para a utilização ozonioterapia principalmente quando nos referimos a obtenção de melhores resultados no controle de parâmetros clínicos e bioquímicos salivares em cirurgia oral menor. Além disso os resultados promissores encontrados no presente trabalho incentivam novas investigações sobre a eficácia da terapia em outros sítios bucais, a atividade antimicrobiana do O_3 e seu potencial em pacientes sistemicamente comprometidos ao serem submetidos a procedimentos cirúrgicos bucais.

6 CONCLUSÃO

Diante do exposto, pode-se inferir que o uso da ozonioterapia local, na dispersão por óleo pode ser administrada como terapia adjuvante no controle da sintomatologia pós-operatória da exodontia de terceiros molares, atuando de maneira efetiva no controle da sintomatologia álgica e auxiliando na modulação dos parâmetros bioquímicos salivares.

REFERÊNCIAS

1. Glória JCR, Oliveira DW, Silva LDA, Falci SGM, Santos CRR (2020) Influence of ozonized water on pain, oedema, and trismus during impacted third molar surgery: a randomized, triple blind clinical trial. *BMC Oral Health* 20:41. <https://doi.org/10.1186/s12903-020-1029-5>
2. Chaudhry K, Rustagi N, Bali R, Khatana S, Kumar S, Kaur A, Kumar P (2021) Efficacy of adjuvant ozone therapy in reducing postsurgical complications following impacted mandibular third-molar surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Am Dent Assoc* 152:842-854.e1. <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2021.05.006>
3. Kazancioglu HO, Kurklu E, Ezirganli S (2014) Effects of ozone therapy on pain, swelling, and trismus following third molar surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg* 43:644-648. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2013.11.006>
4. Tirupathi S, Rajasekhar S, Maloth SS, Arya A, Tummalakomma P, Lanke RB (2021) Pre-emptive analgesic efficacy of injected ketorolac in comparison to other agents for third molar surgical removal: a systematic review. *J Dent Anesth Pain Med* 21:1-14. <https://doi.org/10.17245/jdapm.2021.21.1.1>
5. Martins-de-Barros AV, Barros AM, Siqueira AK, Lucena EE, Souza PH, Araújo FA (2021) Is Dexamethasone superior to Ketorolac in reducing pain, swelling and trismus following mandibular third molar removal? A split mouth triple-blind randomized clinical trial. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 26:e141-e150. <https://doi.org/10.4317/medoral.24088>
6. Sayed N, Bakathir A, Pasha M, Al-Sudairy S (2019) Complications of third molar extraction: a retrospective study from a tertiary healthcare centre in Oman. *Sultan Qaboos Univ Med J* 19:e230-e235. <https://doi.org/10.18295/squmj.2019.19.03.009>
7. Singh K, Kumar S, Singh S, Mishra V, Sharma PK, Singh D (2018) Impacted mandibular third molar: comparison of coronectomy with odontectomy. *Indian J Dent Res* 29:605-610. https://doi.org/10.4103/ijdr.IJDR_549_16
8. Chugh A, Singh S, Mittal Y, Chugh V (2018) Submucosal injection of dexamethasone and methylprednisolone for the control of postoperative sequelae after

third molar surgery: randomized controlled trial. *Int J Oral Maxillofac Surg* 47:228-233. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2017.07.009>

9. Slade GD, Foy SP, Shugars DA, Phillips C, White RP Jr (2004) The impact of third molar symptoms, pain, and swelling on oral health-related quality of life. *J Oral Maxillofac Surg* 62(9):1118-1124. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2003.11.014>

10. Forouzanfar T, Sabelis A, Ausems S, Baart JA, van der Waal I (2008) Effect of ice compression on pain after mandibular third molar surgery: a single-blind, randomized controlled trial. *Int J Oral Maxillofac Surg* 37:824-830. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2008.05.011>

11. Baysan A, Lynch E (2006) The use of ozone in dentistry and medicine. Part 2. Ozone and root caries. *Prim Dent Care* 13:37-41. <https://doi.org/10.1308/135576106775193897>

12. Markovic A, Todorovic LJ (2007) Effectiveness of dexamethasone and low-power laser in minimizing oedema after third molar surgery: a clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Surg* 36:226-229. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2006.10.006>

13. Bamgbose BO, Akinwande JA, Adeyemo WL, Ladeinde AL, Arotiba GT, Ogunlewe MO (2005) Effects of co-administered dexamethasone and diclofenac potassium on pain, swelling and trismus following third molar surgery. *Head Face Med* 1:11. <https://doi.org/10.1186/1746-160X-1-11>

14. Firoozi P, Moreira Falci SG, Kim SG, Assael LA (2022) Nonpharmacological complementary interventions for the management of pain after third molar surgery: an umbrella review of current meta-analyses. *Pain Res Manag* 2022:1816748. <https://doi.org/10.1155/2022/1816748>

15. Suh Y, Patel S, Kaitlyn R, Gandhi J, Joshi G, Smith NL, Khan SA (2019). Clinical utility of ozone therapy in dental and oral medicine. *Med Gas Res* 9:163-167. <https://doi.org/10.4103/2045-9912.266997>

16. Azarpazhooh A, Limeback H (2008) The application of ozone in dentistry: a systematic review of literature. *J Dent* 36:104-116. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2007.11.008>

17. Pearson AC, Bhalla DK (1997) Effects of ozone on macrophage adhesion in vitro and epithelial and inflammatory responses in vivo: the role of cytokines. *J Toxicol Environ Health* 50:143-157. <https://doi.org/10.1080/009841097160546>
18. Altaş B, Koçak HE, Altınay S, Yücebaş K, Taşkın Ü, Oktay MF (2018) Is ozone (O₃) treatment effective in atrophic rhinitis? Experimental animal study. *Otolaryngol Pol* 72:37-44. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0012.1265>
19. Wang X (2018) Emerging roles of ozone in skin diseases. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 43:114-123. <https://doi.org/10.11817/j.issn.1672-7347.2018.02.002024>.
20. Srikanth A, Sathish M, Sri Harsha AV (2013) Application of ozone in the treatment of periodontal disease. *J Pharm Bioallied Sci* 5:S89-S94. <https://doi.org/10.4103/0975-7406.113304>
21. Soares CD, Morais TML, Araújo RMFG, Meyer PF, Oliveira EAF, Silva RMV, Carreiro EM, Carreiro EP, Belloco VG, Mariz BALA, Jorge-Junior J (2019) Effects of subcutaneous injection of ozone during wound healing in rats. *Growth Factors* 37:95-103. <https://doi.org/10.1080/08977194.2019.1643339>
22. Zhang J, Guan M, Xie C, Luo X, Zhang Q, Xue Y (2014) Increased growth factors play a role in wound healing promoted by noninvasive oxygen-ozone therapy in diabetic patients with foot ulcers. *Oxid Med Cell Longev* 2014:273475. <https://doi.org/10.1155/2014/273475>
23. Smith NL, Wilson AL, Gandhi J, Vatsia S, Khan SA (2017) Ozone therapy: an overview of pharmacodynamics, current research, and clinical utility. *Med Gas Res* 7:212-219. <https://doi.org/10.4103/2045-9912.215752>
24. Akdeniz SS, Beyler E, Korkmaz Y, Yurtcu E, Ates U, Araz K, Sahin FI, Torun OY (2018) The effects of ozone application on genotoxic damage and wound healing in bisphosphonate-applied human gingival fibroblast cells. *Clin Oral Investig* 22:867-873. <https://doi.org/10.1007/s00784-017-2163-6>
25. Lynch E (2008) Evidence-based efficacy of ozone for root canal irrigation. *J Esthet Restor Dent* 20:287-293. <https://doi.org/10.1111/j.1708-8240.2008.00195.x>

26. Materni A, Pasquale C, Longo E, Frosecchi M, Benedicenti S, Bozzo M, Amaroli A (2023) Prevention of dry socket with ozone oil-based gel after inferior third molar extraction: a double-blind split-mouth randomized placebo-controlled clinical trial. *Gels* 9:289. <https://doi.org/10.3390/gels9040289>
27. Sahin H, Simsek T, Turkon H, Kalkan Y, Ozkul F, Ozkan MT, Erbas M, Altinisik U, Demiraran Y (2016) The acute effects of preoperative ozone therapy on surgical wound healing. *Acta Cir Bras* 31:472-478. <https://doi.org/10.1590/S0102-8650201600700000007>
28. Dias LB, Tonzar TT, Santos DR, Souza RO, Ribas TB, Silva LF, Reis ENR, Ponzoni D, Dornelles RCM, Nakamune ACMS, Chaves-Neto AH (2020) Salivary biomarkers of cellular damage and oxidative stress following of lower third molar surgical removal. *Arch Health Invest* 9:11-17. <https://doi.org/10.21270/archi.v9i1.4865>
29. Ozmeric N, Mollaoglu N, Elgun S, Devrim E (2010) Impact of chlorhexidine mouth rinse use on postextraction infection via nitric oxide pathway. *Inflamm Res* 59:437-441. <https://doi.org/10.1007/s00011-009-0115-6>
30. Castagnola M, Scarano E, Passali GC, Messana I, Cabras T, Iavarone F, Di Cintio G, Fiorita A, Corso E, Paludetti G (2017) Salivary biomarkers and proteomics: future diagnostic and clinical utilities. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 37:94-101. <https://doi.org/10.14639/0392-100X-1598>
31. Eftekhari A, Hasanzadeh M, Sharifi S, Dizaj SM, Khalilov R, Ahmadian E (2019) Bioassay of saliva proteins: The best alternative for conventional methods in non-invasive diagnosis of cancer. *Int J Biol Macromol* 124:1246-1255. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.11.277>
32. Nagler RM, Hershkovich O, Lischinsky S, Diamond E, Reznick AZ (2002) Saliva analysis in the clinical setting: revisiting an underused diagnostic tool. *J Investig Med* 50:214-225. <https://doi.org/10.2310/6650.2002.33436>
33. Nater UM, Rohleder N (2009) Salivary alpha-amylase as a non-invasive biomarker for the sympathetic nervous system: current state of research. *Psychoneuroendocrinology* 34:486-496. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.01.014>

34. Robles TF, Sharma R, Park KS, Harrell L, Yamaguchi M, Shetty V (2012) Utility of a salivary biosensor for objective assessment of surgery-related stress. *J Oral Maxillofac Surg* 70:2256-2263. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2012.03.005>
35. Gutiérrez-Corrales A, Campano-Cuevas E, Castillo-Dalí G, Serrera-Figallo MÁ, Torres-Lagares D, Gutiérrez-Pérez JL (2017) Relationship between salivary biomarkers and postoperative swelling after the extraction of impacted lower third molars. *Int J Oral Maxillofac Surg* 46:243-249. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2016.10.005>
36. Dabra S, China K, Kaushik A (2012) Salivary enzymes as diagnostic markers for detection of gingival/periodontal disease and their correlation with the severity of the disease. *J Indian Soc Periodontol* 16:358-364. <https://doi.org/10.4103/0972-124X.100911>
37. Dabra S, Singh P (2012) Evaluating the levels of salivary alkaline and acid phosphatase activities as biochemical markers for periodontal disease: a case series. *Dent Res J* 9:41-45. <https://doi.org/10.4103/1735-3327.92942>
38. Wang Y, Andrukhov O, Rausch-Fan X (2017) Oxidative stress and antioxidant system in periodontitis. *Front Physiol* 8:910. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00910>
39. Cutando A, Arana C, Gómez-Moreno G, Escames G, López A, Ferrera MJ, Reiter RJ, Acuña-Castroviejo D (2007) Local application of melatonin into alveolar sockets of beagle dogs reduces tooth removal-induced oxidative stress. *J Periodontol* 78:576-583. <https://doi.org/10.1902/jop.2007.060244>
40. Sivalingam VP, Panneerselvam E, Raja KV, Gopi G (2017) Does topical ozone therapy improve patient comfort after surgical removal of impacted mandibular third molar? A randomized controlled trial. *J Oral Maxillofac Surg* 75:51.e1-51.e9. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2016.09.014>
41. Antunes AA, Avelar RL, Martins Neto EC, Frota R, Dias E (2011) Effect of two routes of administration of dexamethasone on pain, edema, and trismus in impacted lower third molar surgery. *Oral Maxillofac Surg* 15:217-223. <https://doi.org/10.1007/s10006-011-0290-9>
42. Jerjes W, Jerjes WK, Swinson B, Kumar S, Leeson R, Wood PJ, Kattan M, Hopper C (2005) Midazolam in the reduction of surgical stress: a randomized clinical trial. *Oral*

Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 100:564-570.
<https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.02.087>

43. Moares MB, Barbier WS, Raldi FV, Nascimento RD, Santos LM, Loureiro Sato FR (2019) Comparison of three anxiety management protocols for extraction of third molars with the use of midazolam, diazepam, and nitrous oxide: a randomized clinical trial. J Oral Maxillofac Surg 77:2258.e1-2258.e8.
<https://doi.org/10.1016/j.joms.2019.06.001>

44. Steed MB (2014) The indications for third-molar extractions. J Am Dent Assoc 145:570-573. <https://doi.org/10.14219/jada.2014.18>

45. Pell GJ, Gregory GT (1933) Impacted mandibular third molars: classification and modified techniques for removal. Dent Digest 39:330-338.

46. Le SH, Tonami K, Umemori S, Nguyen LT, Ngo LT, Matak S (2018) The potential of heart rate variability for exploring dental anxiety in mandibular third molar surgery. Int J Oral Maxillofac Surg 47:809-815. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2018.01.019>

47. Erdemci F, Gunaydin Y, Sencimen M, Bassorgun I, Ozler M, Oter S, Gulses A, Gunal A, Sezgin S, Bayar GR, Dogan N, Gider IK (2014) Histomorphometric evaluation of the effect of systemic and topical ozone on alveolar bone healing following tooth extraction in rats. Int J Oral Maxillofac Surg 43:777-783.
<https://doi.org/10.1016/j.ijom.2013.12.007>

48. Bezerra TP, Studart-Soares EC, Scaparo HC, Pita-Neto IC, Batista SH, Fonteles CS (2011) Prophylaxis versus placebo treatment for infective and inflammatory complications of surgical third molar removal: a split-mouth, double-blind, controlled, clinical trial with amoxicillin (500 mg). J Oral Maxillofac Surg 69:e333-e339.
<https://doi.org/10.1016/j.joms.2011.03.055>

49. Barbalho JC, Vasconcellos RJ, Moraes HH, Santos LA, Almeida RA, Rêbello HL, Lucena EE, Araújo SQ (2017) Effects of co-administered dexamethasone and nimesulide on pain, swelling, and trismus following third molar surgery: a randomized, triple-blind, controlled clinical trial. Int J Oral Maxillofac Surg 46:236-242.
<https://doi.org/10.1016/j.ijom.2016.10.011>

50. Amin MM, Laskin DM (1983) Prophylactic use of indomethacin for prevention of postsurgical complications after removal of impacted third molars. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 55:448-451. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(83\)90227-x](https://doi.org/10.1016/0030-4220(83)90227-x)
51. Rakprasitkul S, Pairuchvej V (1997). Mandibular third molar surgery with primary closure and tube drain. *Int J Oral Maxillofac Surg* 26:187-190. [https://doi.org/10.1016/s0901-5027\(97\)80817-x](https://doi.org/10.1016/s0901-5027(97)80817-x)
52. Graziani F, D'Aiuto F, Arduino PG, Tonelli M, Gabriele M (2006) Perioperative dexamethasone reduces post-surgical sequelae of wisdom tooth removal. A split-mouth randomized double-masked clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Surg* 35:241-246. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2005.07.010>
53. Piersanti L, Dilorenzo M, Monaco G, Marchetti C (2014) Piezosurgery or conventional rotatory instruments for inferior third molar extractions? *J Oral Maxillofac Surg* 72:1647-1652. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2014.04.032>
54. Reis GES, Calixto RD, Petinati MFP, Souza JF, Kuchler EC, Costa DJ, Bonotto D, Rebollato NLB, Scariot R. (2021) Effect of different factors on patient perception of surgical discomfort in third molar surgery. *Braz Oral Res* 35:e007. <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2021.vol35.0007>
55. Hartree EF (1972) Determination of protein: a modification of the Lowry method that gives a linear photometric response. *Anal Biochem* 48:422-427. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(72\)90094-2](https://doi.org/10.1016/0003-2697(72)90094-2)
56. Granjeiro JM, Taga EM, Aoyama H (1997) Purification and characterization of a low-molecular-weight bovine kidney acid phosphatase. *An Acad Bras Cienc* 69:451-460.
57. Chaves Neto AHC, Sasaki KT, Nakmune ACDMS (2011) Protein phosphatase activities in the serum and saliva of healthy children. *RPG* 18:90-95.
58. Heny RJ, Chiamori N, Golub OJ, Berkman S (1960) Revised spectrophotometric methods for the determination of glutamic-oxalacetic transaminase, glutamic-pyruvic transaminase, and lactic acid dehydrogenase. *Am J Clin Pathol* 34:381-98. doi: 10.1093/ajcp/34.4_ts.381. PMID: 13713438

59. Mesquita CS, Oliveira R, Bento F, Geraldo D, Rodrigues JV, Marcos JC (2014) Simplified 2,4-dinitrophenylhydrazine spectrophotometric assay for quantification of carbonyls in oxidized proteins. *Anal Biochem* 458:69-71. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2014.04.034>
60. Buege JA, Aust SD (1978) Microsomal lipid peroxidation. *Methods Enzymol* 52:302-310. [https://doi.org/10.1016/s0076-6879\(78\)52032-6](https://doi.org/10.1016/s0076-6879(78)52032-6)
61. Benzie IF, Strain JJ (1996) The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of "antioxidant power": the FRAP assay. *Anal Biochem* 239:70-76. <https://doi.org/10.1006/abio.1996.0292>
62. Trivedi RC, Rebar L, Berta E, Stong L. New enzymatic method for serum uric acid at 500 nm. *Clin Chem*. 1978 Nov;24(11):1908-11.
63. Stübinger S, Sader R, Filippi A (2006) The use of ozone in dentistry and maxillofacial surgery: a review. *Quintessence Int* 37:353-359.
64. Guinesi AS, Andolfatto C, Bonetti Filho I, Cardoso AA, Passaretti Filho J, Farac RV (2011) Ozonized oils: a qualitative and quantitative analysis. *Braz Dent J* 22:37-40. <https://doi.org/10.1590/S0103-64402011000100006>
65. Ruvo AT, Shugars DA, White RP Jr, Phillips C (2005) The impact of delayed clinical healing after third molar surgery on health-related quality-of-life outcomes. *J Oral Maxillofac Surg* 63(7):929-35. doi: 10.1016/j.joms.2005.03.007
66. Kaczmarzyk T, Wichlinski J, Stypulkowska J, Zaleska M, Panas M, Woron J (2007) Single-dose and multi-dose clindamycin therapy fails to demonstrate efficacy in preventing infectious and inflammatory complications in third molar surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg* 36(5):417-22. doi: 10.1016/j.ijom.2006.12.003
67. Dallazen E, Baccaro GC, Santos AMS, Queiroz ME, Santiago JF Jr, Hochuli-Vieira E, Faverani L (2023) Comparison of manual (2D) and digital (3D) methods in the assessment of simulated facial edema. *J Oral Maxillofac Surg* 81:1146-1154. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2023.05.009>
68. Correia dos santos R, Pinho RCM, Cimões R (2016) Salivar markers for chronic periodontitis in diabetic type 2. *Odont* 24(48): 61-68. <https://doi.org/10.15603/2176-1000/odonto.v24 n48p61-68>

69. Mehra P, Reebye U, Nadershah M, Cottrell D (2013) Efficacy of anti-inflammatory drugs in third molar surgery: a randomized clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Surg* 42(7):835-42. doi: 10.1016/j.ijom.2013.02.017
70. Patel RM, Varma S, Suragimath G, Zope S (2016) Estimation and Comparison of Salivary Calcium, Phosphorous, Alkaline Phosphatase and pH Levels in Periodontal Health and Disease: A Cross-sectional Biochemical Study. *J Clin Diagn Res* 10(7):ZC58-61. doi: 10.7860/JCDR/2016/20973.8182
71. Rajasuo A, Meurman JH, Murtomaa H (1993) Periodontopathic bacteria and salivary microbes before and after extraction of partly erupted third molars. *Scand J Dent Res* 101(2):87-91. doi: 10.1111/j.1600-0722.1993
72. Di Lenardo D, Silva FRPD, de Carvalho França LF, Carvalho JDS, Alves EHP, Vasconcelos DFP (2019) Evaluation of Biochemical Parameters Present in the Saliva of Patients with Chronic Periodontitis: Results from a Meta-Analysis. *Genet Test Mol Biomarkers* 23(4):255-263. doi: 10.1089/gtmb.2017.0272
73. Bansal N, Gupta ND, Bey A, Sharma VK, Gupta N, Trivedi H (2017) Impact of nonsurgical periodontal therapy on total antioxidant capacity in chronic periodontitis patients. *J Indian Soc Periodontol* 21(4):291-295. doi: 10.4103/jisp.jisp_281_15
74. Cutando A, Arana C, Gómez-Moreno G, Escames G, López A, Ferrera MJ, Reiter RJ, Acuña-Castroviejo D (2007) Local application of melatonin into alveolar sockets of beagle dogs reduces tooth removal-induced oxidative stress. *J Periodontol* 78(3):576-83. doi: 10.1902/jop.2007.060244.
75. Nagayoshi M, Fukuizumi T, Kitamura C, Yano J, Terashita M, Nishihara T (2004) Efficacy of ozone on survival and permeability of oral microorganisms. *Microbiol Oral Immunol* 19:240-246.
76. Ferreira TC, Torres LG, Monteiro BB, Mendonça SS, Silva IC (2020) Os efeitos da ozonioterapia em indivíduos com dores musculoesqueléticas: revisão sistemática. *CPAQV* 12:2. <https://doi.org/10.36692/v12n3-27r>

ANEXOS

ANEXO A - Certificado do Comitê de Ética em Pesquisa

UNESP - FACULDADE DE ODONTOLOGIA-CAMPUS DE ARAÇATUBA/ UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA "JÚLIO DE MESQUITA FILHO"	
---	---

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Influência de duas formas de aplicação de ozonioterapia nos parâmetros clínicos e bioquímicos após exodontias de terceiros molares: estudo clínico, triplo cego e randomizado.

Pesquisador: Leonardo Perez Faverani

Área Temática:

Versão: 6

CAAE: 60799022.1.0000.5420

Instituição Proponente: Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.206.080

Apresentação do Projeto:

Desenho:

3.1 Delineamento da pesquisa

O projeto de pesquisa consistirá em um estudo clínico randomizado, triplo-cego e boca-dividida (Split-mouth) e será submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa Local, no qual todos os voluntários, sendo 36 participantes de ambos os gêneros, assinarão o termo de consentimento livre e esclarecido elaborado de acordo com a resolução 466/12 do CNS. O projeto em questão oferece risco mínimo aos participantes. Será avaliado a eficácia de dois protocolos experimentais da ozonioterapia nos parâmetros clínicos de dor, edema e trismo após a realização de exodontia dos terceiros molares.

3.2 Critérios de inclusão e exclusão

Como critérios de inclusão serão selecionados apenas terceiros molares bilaterais, inferiores, que apresentem dificuldade técnica, posicionamento e angulação semelhantes (posição A ou B e classificação I ou II de Pell & Gregory, com pelo menos 2/3 da raiz formada), avaliados em radiografias panorâmicas. Serão excluídos do trabalho pacientes fumantes, grávidas, lactantes, com problemas de saúde, doenças metabólicas descompensadas ou em uso de medicamentos que

Endereço: JOSE BONIFÁCIO 1193		CEP: 16.012-020
Bairro: VILA MENDONÇA		
UF: SP	Município: ARAÇATUBA	
Telefone: (16)3636-3234	Fax: (16)3636-3203	E-mail: cep.fsa@unesp.br

**UNESP - FACULDADE DE
ODONTOLOGIA-CAMPUS DE
ARAÇATUBA/ UNIVERSIDADE
ESTADUAL PAULISTA "JÚLIO
DE MESQUITA FILHO"**



Continuação do Parecer: 6.306.080

pudessem influenciar no curso da cicatrização da ferida pós-operatória, doença periodontal, inflamação ou lesão local no momento da remoção do dente e terceiros molares inferiores(8).

3.3 Grupos testes

Cada um dos pacientes terá remoções cirúrgicas bilaterais em duas sessões, com um intervalo de 20 dias entre as sessões. Dentro do mesmo indivíduo, um dos lados receberá aleatoriamente um protocolo experimental da ozonioterapia, enquanto o outro lado utilizará o protocolo usado como controle. Os grupos testes consistirão em três protocolos de administração da ozonioterapia: : OZO-GÁS (administração de 1ml de gás ozonizado via subperiosteal); OZO-OLEO (administração de 600 mEq de óleo ozonizado via subperiosteal); e CONTROLE (sem administração da terapia) administrados no pós-operatório imediato, 2 e 7 dias.

3.4 Procedimento Cirúrgico

Extração cirúrgica dos terceiros molares com realização de osteotomia, usando anestésico local mepivacaína 2% com 1:100.000 de adrenalina. As suturas serão realizadas com fio de Seda 4-0. Os mesmos pacientes do grupo controle farão parte do grupo experimental.

3.5 Cuidados pós-operatórios

Após todas as extrações, as pacientes receberão instruções pós-operatórias padrão e antibioticoterapia padrão (amoxicilina, 500 mg a cada 8 horas por 7 dias, v.o.) e para pacientes declaradas alérgicas a penicilina (clindamicina, 300 mg a cada 8 por 7 dias, v.o.), além de ibuprofeno (600 mg a cada 8 horas por 3 dias, v.o.) e dipirona sódica (500 mg, v.o.), por 3 dias em caso de dor. Uma dieta semilíquida fria para o primeiro dia será sugerida e procedimentos normais de higiene oral serão restabelecidos após 3 dias.

3.6 Administração da ozonioterapia

3.7 Avaliações pós-cirúrgicas

Um único examinador previamente treinado e "cego" em relação aos grupos realizara os registros de edema, trismo e dor antes e depois de cada remoção cirúrgica dos terceiros molares superior e inferior de cada lado. As medidas clínicas serão realizadas 2 e 7 dias após o procedimento cirúrgico. A avaliação do edema facial será realizada usando um guia horizontal e outro vertical com uma régua flexível seguindo os pontos de referências: a) para mensuração facial horizontal será considerado a distância entre o canto da boca e a inserção do lóbulo da orelha ipsilateral; b) para mensuração facial vertical será considerado a distância entre o canto externo do olho e o ângulo da mandíbula (9). A abertura da boca (trismo) será registrada como as diferenças na

Endereço: JOSE BONIFACIO 1193

Bairro: VILA MENDONÇA

CEP: 16.015-050

UF: SP

Município: ARACATUBA

Telefone: (18)3636-3234

Fax: (18)3636-3203

E-mail: cep_foa@unesp.br

**UNESP - FACULDADE DE
ODONTOLOGIA-CAMPUS DE
ARAÇATUBA/ UNIVERSIDADE
ESTADUAL PAULISTA "JÚLIO
DE MESQUITA FILHO"**



Continuação do Parecer: 6.206.080

distância da abertura máxima antes e depois da operação tendo como referências as bordas incisais dos dentes 11 e 41 (10). A dor será avaliada utilizando a escala analógica visual (EVA), da seguinte forma: 0 (zero) ausência de dor, 1-3 pouca dor, 4-6 dor moderada, 7-9 dor severa, 10 pior dor imaginável (8).

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

O objetivo do trabalho será comparar a eficiência de dois protocolos de administração da ozonioterapia após a remoção de terceiros molares com relação aos parâmetros clínicos dor, edema e trismo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

De acordo com a resolução 466 de dezembro de 2012, título "Dos riscos e benefícios", " toda a pesquisa com seres humanos envolve risco em tipos e gradações variados toda a pesquisa com seres humanos envolve risco em tipos e gradações variados. Portanto a pesquisa oferece RISCO MÍNIMO (Apesar do cuidado da equipe no procedimento cirúrgico, esterilização dos materiais e fornecimento de orientações, os pacientes pode desenvolver infecções pós-operatórias associadas a falta de cuidado na higiene oral, alterações em resposta imune associadas ou não ao trauma cirúrgico).

Benefícios:

Diminuição das complicações relacionadas a cirurgias de extração de terceiros molares, com ênfase em dor, edema e trismo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

PESQUISA APRESENTA-SE APTA PARA A SUA REALIZAÇÃO.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos foram adicionados de acordo com a resolução 466/12 DO CNS.

Recomendações:

NÃO HÁ.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

PESQUISA APRESENTA-SE APTA PARA A SUA REALIZAÇÃO.

Endereço: JOSE BONIFÁCIO 1193

Bairro: VILA MENDONÇA

CEP: 16.015-050

UF: SP

Município: ARACATUBA

Telefone: (18)3636-3234

Fax: (18)3636-3203

E-mail: cep.foa@unesp.br

**UNESP - FACULDADE DE
ODONTOLOGIA-CAMPUS DE
ARAÇATUBA/ UNIVERSIDADE
ESTADUAL PAULISTA "JÚLIO
DE MESQUITA FILHO"**



Continuação do Parecer: 6.206.080

Considerações Finais a critério do CEP:

Salientamos que, de acordo com a Resolução 466 CNS, de 12/12/2012 (título X, seção X.1., art. 3, item b, e, título XI, seção XI.2., item d), há necessidade de apresentação de relatórios semestrais, devendo o primeiro relatório ser enviado até 28/01/2014.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_1961553.pdf	18/07/2023 09:30:03		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Plano de Atividades.pdf	18/07/2023 09:29:45	Leonardo Perez Faverani	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle_corrigido.pdf	31/05/2023 11:19:46	Leonardo Perez Faverani	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto.pdf	06/06/2022 17:40:42	Leonardo Perez Faverani	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

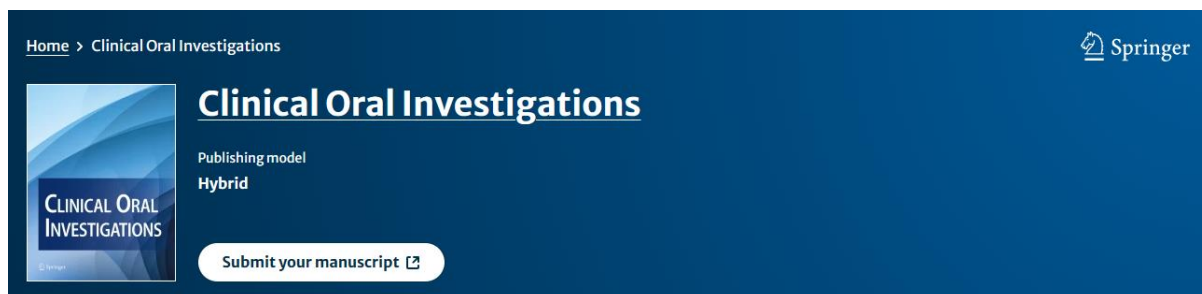
Não

ARAÇATUBA, 28 de Julho de 2023

Assinado por:
André Pinheiro de Magalhães Bertoz
(Coordenador(a))

Endereço: JOSE BONIFACIO 1193
Bairro: VILA MENDONÇA CEP: 16.015-050
UF: SP Município: ARAÇATUBA
Telefone: (18)3636-3234 Fax: (18)3636-3203 E-mail: cep.fos@unesp.br

ANEXO B - Normas da revista selecionada para a publicação do Artigo



Após a defesa, a dissertação será traduzida para a língua inglesa, formatada de acordo com as normas para o envio para apreciação do Periódico “Clinical Oral Investigations” <https://link.springer.com/journal/784/submission-guidelines>

ANEXO C – Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (REBEC)

Ensaio clínico RBR-8zypz4p aprovado

Qua, 13/12/2023 15:16

Esta é uma mensagem automática. Por favor não responda.

Prezado Registrante,

Temos o prazer de informar que seu estudo foi publicado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) com o número RBR-8zypz4p . Agradecemos por seu registro e colaboração e, desde já, nos colocamos à disposição para esclarecer quaisquer dúvidas que possam surgir, seja em caso de atualização do registro ou, até mesmo, uma nova submissão. Por favor, não hesite em contactar-nos. Cordialmente, ReBEC Staff - ReBEC/ICICT/LIS Av. Brasil 4036 - Maré - sala 807 Rio de Janeiro RJ CEP: 21040-360 Tel: +55(21)3882-9227

Acesso: <https://ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-8zypz4p>

Esta é uma mensagem automática. Por favor não responda.

IRIS

Sumário

Identificação

Anexos

Patrocinadores

Condições de saúde

Intervenção

Recrutamento

Desenho do Estudo

Desfechos

Contatos

Resumos dos Resultados

Termo de Compartilhamento

Título	Ação de duas formas de aplicação de ozonioterapia nos parâmetros clínicos e bioquímicos após extração de dentes do siso: estudo clínico, triplo cego e randomizado
Status	approved

[Modificações da última versão](#)

ANEXO D – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO

Título da Pesquisa: Influência de duas formas de aplicação da ozonioterapia nos parâmetros clínicos e bioquímicos após exodontias de terceiros molares: estudo clínico, triplo cego e randomizado

Nome do Pesquisador: Gustavo Nóbrega Nilo

Nome do Pesquisador: Monique Gonçalves da Costa

Nome do Pesquisador: Mateus Diego Pavelski

Nome do Pesquisador: Eduardo Dallazen

Nome do Orientador: Prof. Leonardo Perez Faverani.

1. **Natureza da pesquisa:** o (a) Sr (a), está sendo convidado a participar dessa pesquisa que tem por finalidade avaliar comparar a eficiência de dois protocolos de administração da ozonioterapia, Insuflação subperiosteal e óleo ozonizado no controle da sintomatologia após a remoção de terceiros molares e bioquímicos salivares (PT, FA, FAL, AST, ALT e TBARS).
2. **Participantes da pesquisa:** essa pesquisa será realizada em pacientes maiores de 18 anos, de ambos os gêneros, que necessitam extrair os terceiros molares, na Faculdade de Odontologia de Araçatuba – FOA, Unesp, em um total de 45 pacientes.
3. **Envolvimento na pesquisa:** ao participar desta pesquisa o(a) sr.(a) permitirá que o pesquisador faça mensurações dos parâmetros pós-operatórios (dor, edema e trismo) bem como colete saliva para avaliações bioquímicas, e use os dados para tabulação e análise junto ao questionário dos outros participantes. O(a) sr.(a) tem total liberdade de se recusar a participar e ainda se recusar a continuar participando em qualquer fase da pesquisa, sem qualquer prejuízo para o(a) sr.(a). Sempre que quiser poderá pedir mais informações sobre a pesquisa através do telefone do pesquisador do projeto e, se necessário através do telefone do Comitê de Ética em Pesquisa.
4. **Sobre as avaliações:** as avaliações e coleta de saliva serão realizadas da seguinte maneira: o pesquisador irá perguntar ao sr. (a) sobre a sintomatologia pós-operatória, bem como realizará mensurações faciais e anotar as respostas nos questionários pré-elaborados no período pré-operatório e pós de 2 e 7 dias. A coleta de saliva será realizada nos mesmos períodos mencionados anteriormente.
5. **Riscos e desconforto:** Essa pesquisa não infringe as normas legais e éticas. O (a) sr. (a) pode se sentir desconfortável em responder alguma pergunta, mas tem total liberdade para não responder ou retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem nenhum prejuízo em seu atendimento. Os procedimentos adotados nesta pesquisa obedecem aos Critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos conforme Resolução nº. 466 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde. Riscos e benefícios: toda a pesquisa com seres humanos envolve risco em tipos e gradações variados. Portanto a pesquisa oferece RISCO

MÍNIMO (Apesar do cuidado da equipe no procedimento cirúrgico, esterilização dos materiais e fornecimento de orientações, os pacientes podem desenvolver infecções pós-operatórias associadas a falta de cuidado na higiene oral, alterações em resposta imune associadas ou não ao trauma cirúrgico).

6. **Confidencialidade:** todas as informações coletadas nesta pesquisa são estritamente confidenciais. Somente o pesquisador e seu orientador (e/ou equipe de pesquisa) terão conhecimento de sua identidade e nos comprometemos a mantê-la em sigilo ao publicar os resultados dessa pesquisa.
7. **Benefícios:** ao participar desta pesquisa o(a) sr.(a) não terá nenhum benefício direto. Entretanto, esperamos que este estudo resulte em informações importantes acerca da atuação da ozonioterapia como terapia aliada na recuperação após procedimentos cirúrgicos exodonticos. O conhecimento que será construído a partir desta pesquisa possa permitir que os pacientes tenham menos desconforto nas cirurgias e recuperação cirúrgica, onde o pesquisador se compromete a divulgar os resultados obtidos, respeitando-se o sigilo das informações coletadas, conforme previsto no item anterior.
8. **Pagamento:** o (a) sr.(a) não terá nenhum tipo de despesa para participar desta pesquisa, bem como nada será pago por sua participação.

Após estes esclarecimentos, solicitamos o seu consentimento de forma livre para participar desta pesquisa. Portanto preencha, por favor, os itens que se seguem: Confiro que recebi via deste termo de consentimento, e autorizo a execução do trabalho de pesquisa e a divulgação dos dados obtidos neste estudo.

Obs: Não assine esse termo se ainda tiver dúvida a respeito.

Consentimento Livre e Esclarecido

Tendo em vista os itens acima apresentados, eu, de forma livre e esclarecida, manifesto meu consentimento em participar da pesquisa.

Nome do Participante da Pesquisa

Assinatura do Participante da Pesquisa

Assinatura do Pesquisador

Assinatura do Orientador

Pesquisador: Monique Gonçalves da Costa - Tel: (11) 96536-6466

Pesquisador: Gustavo Nóbrega Nilo - Tel: (16) 96283-8888

Orientador: Prof. Leonardo Peres Faverani - Tel: (16) 99757-7619

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa: Prof. Dr. André Pinheiro de Magalhães Barco

Vice-Coordenadora: Profa. Dra. Aline Maria Gulatti

Telefone do Comitê: (16) 3636-3234 E-mail: cep@fba.unesp.br